

Az ösztránváz D-gyűrűjéhez kondenzált heterociklusok előállítása

Doktori értekezés

Hajnal Andrea

Témavezető:
Dr. Schneider Gyula egyetemi tanár

Szegedi Tudományegyetem

Szerves Kémiai Tanszék

Szeged

2002



*„Ember vigyázz, figyeld meg jól világod:
ez volt a múlt, emez a vad jelen,-
Hordozd szivedben. Éld e rossz világot
És mindig tudd, hogy mit kell tenned érte,
Hogy más világ legyen.”*

(Radnóti Miklós)

Tartalomjegyzék

1. BEVEZETÉS	1
1.1. Heterociklust tartalmazó szteroidok.....	3
1.2. Az ösztéránváz D-gyűrűjéhez kondenzált oxetánok előállítása.....	5
1.3. A szteránvázhoz kondenzált oxiránok és oxetánok <i>Ritter</i> reakciója.....	8
1.4. Az oxetánok kémiai átalakulásai.....	11
1.5. Szteroid dimerek	14
2. CÉLKITŰZÉS.....	18
3. EREDMÉNYEK	19
3.1. A szteroid oxetánok átalakítása dihidrooxazin-származékokká.....	19
3.2. A 16-azidometil-3-metoxi-ösztér-1,3,5(10)-trién-17-ol izomerek átalakítása dihidrooxazin-származékokká.....	27
3.3. Szteroid dimerek szintézise	33
3.4. A szteroid oxetánok átalakítása 1,3-dioxán-származékokká.....	43
3.5. A 16-hidroximetil-3-metoxi-ösztér-1,3,5(10)-trién-17-ol izomerek átalakítása 1,3- dioxán-származékokká	57
4. KÍSÉRLETI RÉSZ.....	65
4.1. Általános kísérleti rész	65
4.2. Részletes kísérleti rész	66
4.2.1.1. A 16- <i>p</i> -tolilszulfoniloximetil-3-metoxi-ösztér-1,3,5(10)-trién-17-ol izomerek előállítása	66
4.2.1.2. A 17 β ,16 β -epoximetilén-3-metoxi-ösztér-1,3,5(10)-trién és a 17 α ,16 α - epoximetilén-3-metoxi-ösztér-1,3,5(10)-trién előállítása.....	66
4.2.1.3. A 16-azidometil-3-metoxi-ösztér-1,3,5(10)-trién-17-ol izomerek előállítása	66
4.2.1.4. A 16-azidometil-3-metoxi-ösztér-1,3,5(10)-trién-17-ol izomerek acetilezési reakciója.....	68
4.2.1.5. A 16 β -acetaminometil-17 β -acetát-3-metoxi-ösztér-1,3,5(10)-trién előállítása	70
4.2.1.6. A 16 β -acetaminometil-ösztér-1,3,5(10)-trién-17 β -ol előállítása	70
4.2.1.7. A 11·BF ₃ vegyület lúgos hidrolízise	71

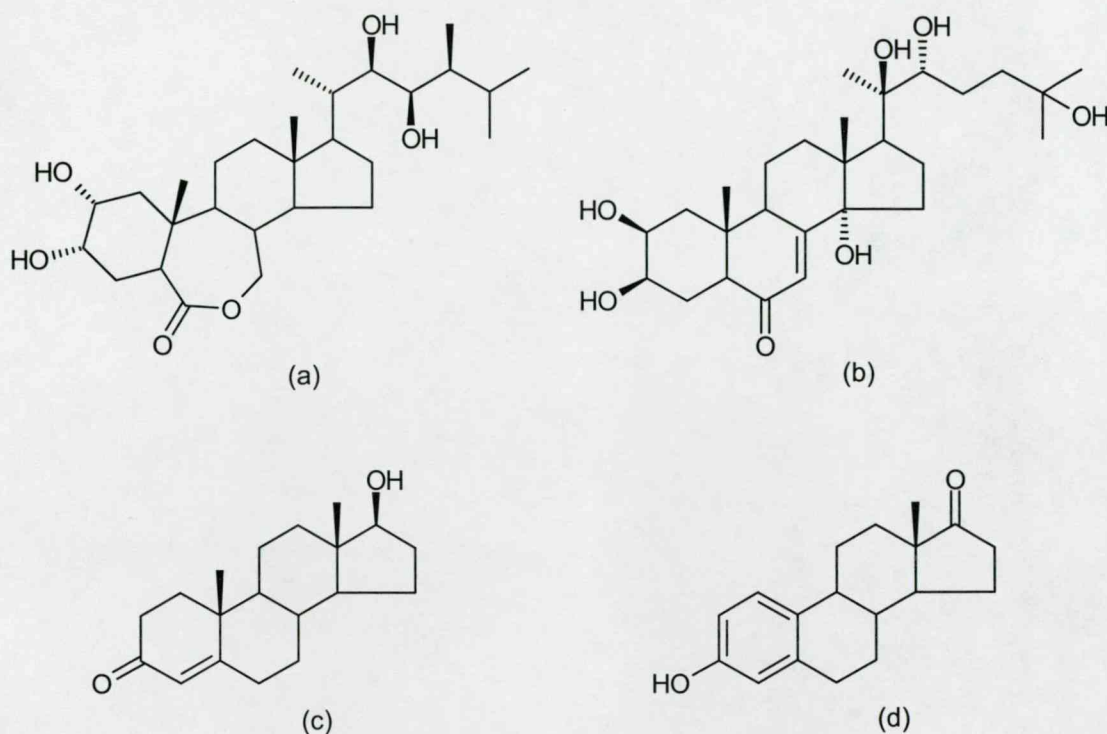
4.2.1.8. A 11·BF ₃ vegyület savas hidrolízise.....	71
4.2.1.9. A 17β,16β-epoximetilén-3-metoxi-öszttra-1,3,5(10)-trién reakciója acetonitrillel, ciklohexán-karbonsavnitrillel, benzonitrillel, és <i>p</i> - szubsztituált benzonitril-származékokkal.....	71
4.2.1.10. A 17α,16α-epoximetilén-3-metoxi-öszttra-1,3,5(10)-trién reakciója acetonitrillel, benzonitrillel, és <i>p</i> -CH ₃ -benzonitrillel	72
4.2.2.1. A 16-azidometil-3-metoxi-öszttra-1,3,5(10)-trién-17-ol <i>cisz</i> izomerjeinek reakciója <i>p</i> -NO ₂ -benzaldehyddel, benzaldehyddel és acetaldehyddel	78
4.2.3.1. A 16-azidometil-3-metoxi-öszttra-1,3,5(10)-trién-17-ol <i>transz</i> izomerjeinek reakciója aromás aldehidekkel.....	85
4.2.3.2. A 16-azidometil-3-metoxi-öszttra-1,3,5(10)-trién-17-ol <i>transz</i> izomerjeinek reakciója acetaldehyddel.....	85
4.2.3.3. A 20g és a 22a dihidrooxazin-származékok reakciója <i>p</i> -NO ₂ - benzaldehyddel	86
4.2.3.4. A 17-acetoxi-16-azidometil-3-metoxi-öszttra-1,3,5(10)-trién izomerek reakciója <i>p</i> -NO ₂ -benzaldehyddel.....	86
4.2.4.1. A 17β,16β-epoximetilén-3-metoxi-öszttra-1,3,5(10)-trién gyűrűbővülési reakciója acetonnal	98
4.2.4.2. A 17β,16β-epoximetilén-3-metoxi-öszttra-1,3,5(10)-trién gyűrűbővülési reakciója acetaldehyddel	98
4.2.4.3. A 16β-hidroximetil-3-metoxi-öszttra-1,3,5(10)-trién-17β-ol-acetaldehyd- acetál epimerek izomerizációs reakciója	99
4.2.5.1. A 16-hidroximetil-3-metoxi-öszttra-1,3,5(10)-trién-17-ol izomerek gyűrűs acetál képzési reakciója	100
4.2.5.2. A 16β-hidroximetil-3-metoxi-öszttra-1,3,5(10)-trién-17β-ol reakciója benzonitril-, <i>p</i> -NO ₂ -, <i>p</i> -Cl- illetve <i>p</i> -OCH ₃ -benzonitril-dietilacetállal.....	101
5. ÖSSZEFOGLALÁS.....	109
6. SUMMARY	112
7. IRODALOMJEGYZÉK.....	115

1. BEVEZETÉS

A szteroidok az izoprénvázas vegyületek egyik legfontosabb csoportját alkotják. Egyes képviselőik növényekben, míg mások különféle állati szervekben fordulnak elő. Változatos élettani hatásúak, így találhatók közöttük vitaminok, hormonok, alkaloidok, gyógyszerek és mérgek is. A különféle szteroidokat tartalmazó növényi kivonatokat már az ókorban és a középkorban is alkalmazták. Az egyiptomiak jól ismerték a szívizom működését serkentő tengeri hagyma (*Scilla maritima*) főzetét, melynek hatóanyaga a szcillaglikozidok csoportjába tartozik. Kínában és Japánban a varangyos béka (*Bufo bufo*) bőrmirigyeinek bufatolint tartalmazó váladékát alkalmazták a gyógyászatban. Az afrikai bennszülöttek egy kúszónövényből, a *Strophantus combe*-ből vonták ki sztrofantidint tartalmazó nyílmérgüket. A gyűszűvirág (*Digitalis grandiflora*) digitalin-tartalmú leveleit, valamint a gyöngyvirág (*Convallaria majalis*) konvallotoxin tartalmú kivonatát szintén megtalálhatjuk a középkori gyógyszerkészítmények között.

Ma már tudjuk, hogy a szteroid hormonok fontos szabályozó molekulák, melyek számos létfontosságú fiziológiai funkciót irányítanak. A növények által alkalmazott szteroid típusú jelátvivő molekulák a brasszinoszteroidok, amelyek szerkezetileg hasonlítanak a gerincesek és a rovarok szteroid hormonjaihoz (1. ábra) [1-3]. A rovarok fejlődését számos juvenilhormon és ekdiszteroid szabályozza [4-7] (1. ábra). A gerincesekben található szteroid hormonok, a nemi hormonok és a kortikoszteroidok, melyek elsősorban az endokrin mirigyekben (ivarmirigyek, mellékvese) képződnek. Felszabadulásukat követően a keringési rendszerbe kerülnek, ahol a vérplazma szteroidkötő fehérjéi (kortikoszteroid-kötő globulin, nemi hormon-kötő globulin [8]) szállítják a hormonokat a célszerveikhez. A célsejtekben specifikus receptor fehérjéket aktiválva fejtik ki fiziológiai hatásukat [9]. Az úgynevezett neuroszteroidok a szteroid hormonokkal ellentétben a központi és a perifériás idegrendszerben szintetizálódnak, majd lokálisan fejtik ki hatásukat [10-15].

A női nemi hormonok két csoportja ismert: az ösztrogének és a gesztagének. Létfontosságú szerepet töltenek be a terhesség és a nemi ciklusok szabályozásában. Hatásukat az α -, és a β -ösztrogén receptoron keresztül fejtik ki [16-18]. A két receptortípus szöveteloszlása, illetve bizonyos génekre gyakorolt hatása eltérő. Eloszlásuk és az általuk



1. ábra

Növényi és állati szteroidhormonok. (a) Brasszinolid, a növények legaktívabb brasszinoszteroidja; (b) 20-hidroxi-ekdizon, a rovarok vedlési hormonja; (c) tesztoszteron, a gerincesek férfi nemi hormonja; (d) öszttron, a gerincesek női nemi hormonja.

mediált hatások ismeretében, valamint megfelelő szelektivitású ligandumok birtokában azonban kezelhetővé és megelőzhetővé válnak például a nők változó korban jelentkező betegségei, mint például az osteoporózis, a szív és érrendszeri betegségek, a II. típusú cukorbetegség, valamint a vizeletvisszatartási képtelenség. Sőt a férfiak számára is lehetségessé válhatnak bizonyos ösztrogén terápiák [19]. Ösztrogének irányítják az emlő karcinóma növekedését és kifejlődését is, illetve szerepet játszanak egyéb folyamatokban, így például a méh daganatos betegségeiben is. Az ösztrogének számos biológiai hatást fejtenek ki a központi idegrendszerben és a perifériákon egyaránt. A perifériás mellékhatások megszüntethetők az ösztrogének célzott agyszövetbe juttatásával [20].

1.1. Heterociklust tartalmazó szteroidok

A természetes és módosított szteroid-származékok vizsgálata a XX. század gyógyszerkéimiai fejlődésével lendült fel. Mivel a szteroidok számos élettani folyamatban fontos szerepet töltenek be, így a gyógyászati szerepük is jelentős. A természetes szteroidok több szervre is hatnak, ezért a kedvező hatások mellett nemkívánatos mellékhatások is felléphetnek [21]. Ezeknek a mellékhatásoknak a kedvező irányba történő befolyásolását szolgálja a különbözőképpen módosított szteroidok szintézise.

Több természetes szteroid gyűrűrendszerében található heterociklusos részlet. A brassinolidok B-homo- δ -lakton gyűrűt tartalmaznak [3], a szívre ható glikozidok kardenolid vázának 17β -szubsztituense telítetlen γ -lakton [22], míg a bufadienolidok 17β -pentadienolid funkciós csoportot tartalmaznak [23]. A szteroid szaponinok szteránvázához $16\beta,17\beta$ -helyzetben egy tetrahidrofurán-gyűrű helyezkedik el, amelyhez – spiroketál szerkezetet alkotva – egy tetrahidropirán-gyűrűs rész is kapcsolódik [24]. Az elsősorban *Solanum*, *Veratrum* és *Holarrhene* fajokban előforduló szteránvázas alkaloidok gyűrűrendszereiben szintén megtalálható néhány heterociklus. A szteránváz D-gyűrűjéhez kondenzált indolizidin ciklust találunk néhány solanum-, veratrum-alkaloidban [25]. A szteroidszaponinokkal rokon szerkezetű alkaloidok E és F spiro-aminoacetál-gyűrűket tartalmaznak (például szolaszodin, tomatidin) [26]. Ezek közül néhányat az iparban szteránvázas gyógyszerek alapanyagaként használnak [27]. A holarrhena-alkaloidok (például a konesszin) a szteránváz 13-as és 17-es szénatomjaihoz kondenzált 1,2-dimetil-pirrolidin ciklust tartalmaznak [28]. Tumorellenes természetes vegyületek utáni kutatások során számos tetrahidropirán gyűrűt tartalmazó heterociklusos szteroidot azonosítottak. Az *Ornithogalum saundersiae* gumójából D gyűrűhöz kondenzált tetrahidropirán gyűrűt tartalmazó szteroidokat, a 16,23-epoxi-5 β -kolesztán triglikozidokat izoláltak, amelyeket potenciális immunosuppresszív szereknek tartanak [29,30]. A *Cribrochalina* tengeri szivacsból izolált haplosamátokban szintén a D-gyűrűhöz kondenzált tetrahidropirán gyűrűt találunk, amelyek a tumor áttétek kulcsenzimeinek inhibitorai [31]. A Mexikóban honos *Parthenium argentatum* évelő cserje tejszerű nedvének hatóanyaga az argentatin B, amely szerkezetileg a szteránváz D-gyűrűjéhez kondenzált tetrahidropirán gyűrűt tartalmaz [32]. A *Galtonia candicans*-ból ugyancsak a szteránváz D-gyűrűjéhez kondenzált tetrahidropirán gyűrűt tartalmazó szteroidot, a galtoniosid A-t izolálták, melynek tumorellenes hatása ismert [33]. A *Combretum quadrangulare* leveléből

izolált cikloartán típusú triterpének között található olyan vegyület, amely a szteránváz D-gyűrűjén izolált tetrahidropiránt tartalmaz. A metil-quadrangularát C-t rácsálókon végzett vizsgálatok alapján citotoxikusnak találták karcinóma sejtekkel szemben [34].

A szintetikus szteroid heterociklusok számos képviselője fontos biológiai hatással rendelkezik. A szteránváz A- vagy D-gyűrűjéhez kondenzált oxazol-, izoxazol- és oxazin-származékok közül egyesek gyulladáscsökkentő és allergia ellenes szerként [35] váltak ismertté, mások fogamzásgátlóként [36] kerültek kereskedelmi forgalomba [37,38]. A hasonló, kondenzált pirazolin-, pirazol-, izoxazol-, pirimidin-származékok között számos baktériumölő, gyulladásgátló, hipotenzív, koleszterinszint csökkentő és diuretikus hatású vegyület ismert [39]. Az etinil-tesztoszteron izoxazol-származéka, a danazol gyenge androgén, gesztagén és erős antigonadotrop hatású [40]. Különböző epesavak oxazolin-származékai számos anaerob bélbaktérium szaporodását gátolják [41-43]. Bizonyos szekunder vagy tercier nitrogén atomokat tartalmazó szteroidoknál lazaroid hatást, a lipid-peroxidáció gátlását figyelték meg. A lazaroidok hatásos antioxidánsok, stabilizálják a sejtmembránt, ami hasznos lehet például degeneratív idegi rendellenességek kezelésében [44-49]. A progeszteron androszténdionná, illetve a pregnenolon dehidroepiandroszteronná alakítását a citokróm P450_{17α} enzimkomplex katalizálja. Az androgén bioszintézis blokkolása a citokróm P450_{17α} gátlásával lehetőséget jelent az androgén függő betegségek kezelésében [50]. A 17-piridil-androszta-5,6-dién-3β-ol és a 17-piridil-androszt-5-én-3β-ol-származékok hatékony inhibitorai ennek az enzimnek. Hatásuk során a 17-es helyzetben levő heteroaromás gyűrű nitrogén atomja koordinálódik a citokróm hem egységében található vas ionhoz [51]. Más, a C-17 helyzetben imidazol- vagy triazol-származékokkal szubsztituált szteroidokat szintén hatásos citokróm P450_{17α} inhibitorokként írtak le [52,53].

Kiterjedt szerkezet-hatás vizsgálatokat végeztek módosított ösztrogénekkal, ahol számos funkciós csoportot illetve heterociklusos gyűrűt építettek az ösztránváz különböző helyzetébe [54]. A korai tanulmányok szerint az ösztrogéneknek hordozniuk kell a 17β-hidroxil- és a 3-hidroxil-csoportokat ahhoz, hogy nagy affinitással kötődjenek az ösztrogén receptorhoz és így magas hormonaktivitással rendelkezzenek [55,56]. Az ösztrogén receptorhoz azonban a 7α-, 11β-, 16α- és 17α-helyzetben meglehetősen nagy szubsztituenseket tartalmazó ösztrán-származékok is nagy affinitással kötődhetnek [54,57-60]. Így például a 16α-(N-(nitro-benzoxadiazol)-aminoalkil)-ösztradiolok alkalmas vegyületek voltak az emlő tumorok kezelésében [61]. A 17α-triazolin-ösztradiolok nem

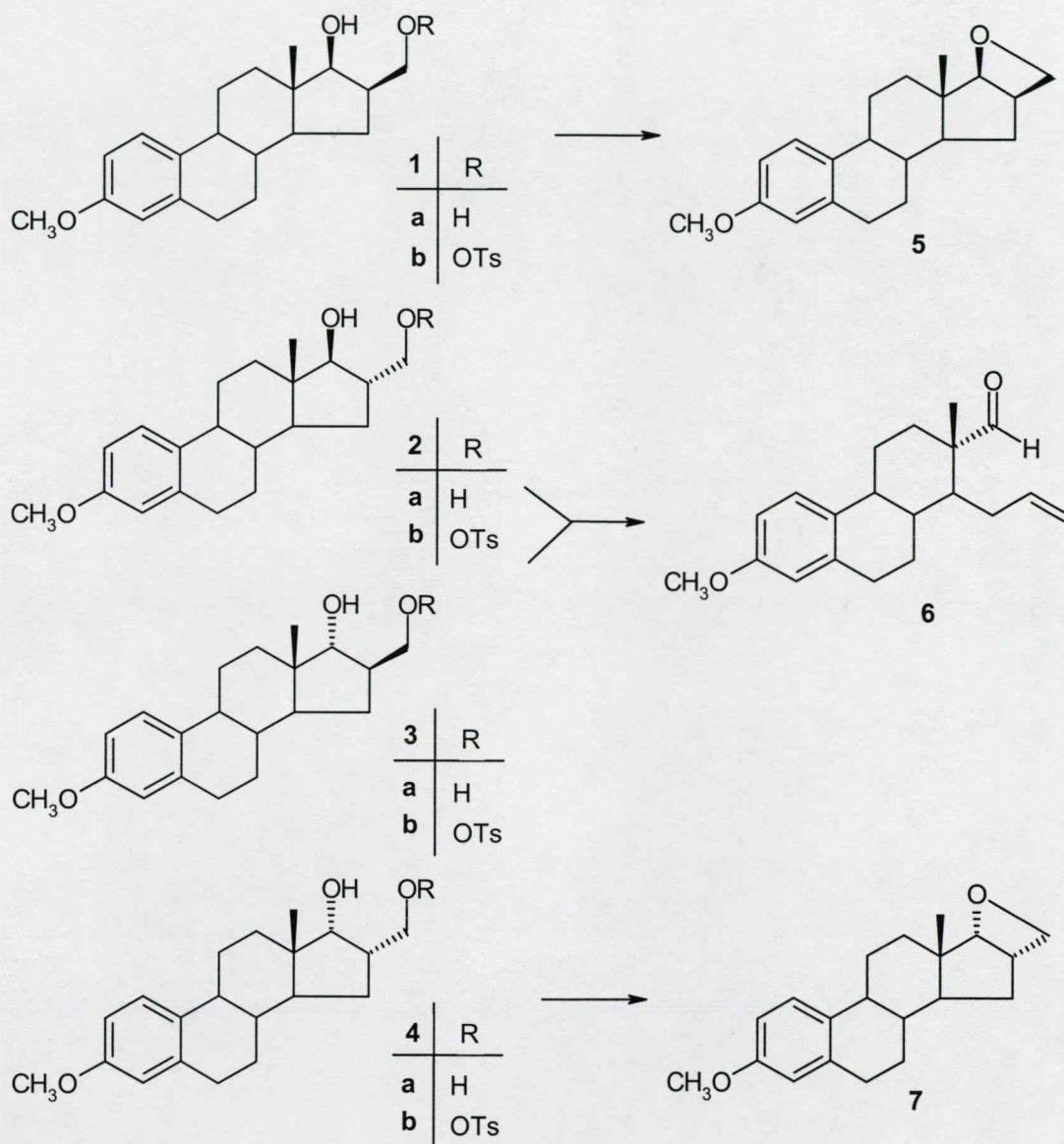
kötődtek a szteroid receptorokhoz [62]. A 17α -(szubsztituált-benzil)-ösztadiolok ugyanakkor hatásos inhibitorai a szteroid szulfatáznak, amely az ösztro-n-szulfát ösztro-nná való átalakítását végzi [63]. A kettes helyzetben pirazol, izoxazol, tiazol és pirimidin szubsztituenst tartalmazó ösztrogének nagy affinitással kötődnek az ösztrogén receptorhoz, és néhány ilyen származéknak terhességmegszakító hatása van [64-66]. Olyan ösztro-n-származékok, amelyek a 2,3-, illetve 3,4-helyzetekben szubsztituált oxazol gyűrűt tartalmaznak, az ösztro-nhoz hasonló biológiai aktivitást mutatnak [67]. Az analóg ozaxolin-származékok gyenge anabolikus és közepes katabolikus aktivitással rendelkeznek [68]. A $16\alpha,17\alpha$ -indolino-*O*-metil ösztro-n, mint α -tokoferol mimikum a kis sűrűségű lipoproteinek oxidációját szelektíven gátolja vérplazmában [69]. Az ösztro-n-3-metiléter D-gyűrűjéhez kondenzált szubsztituált pirimidin-, pirazol- és izoxazol-származékok szintéziséről számoltak be *Gupta* és munkatársai [70]. Az utóbb említett ösztro-n-származékok biológiai hatásáról nem ismertek adatok.

1.2. Az ösztránváz D-gyűrűjéhez kondenzált oxetánok előállítása

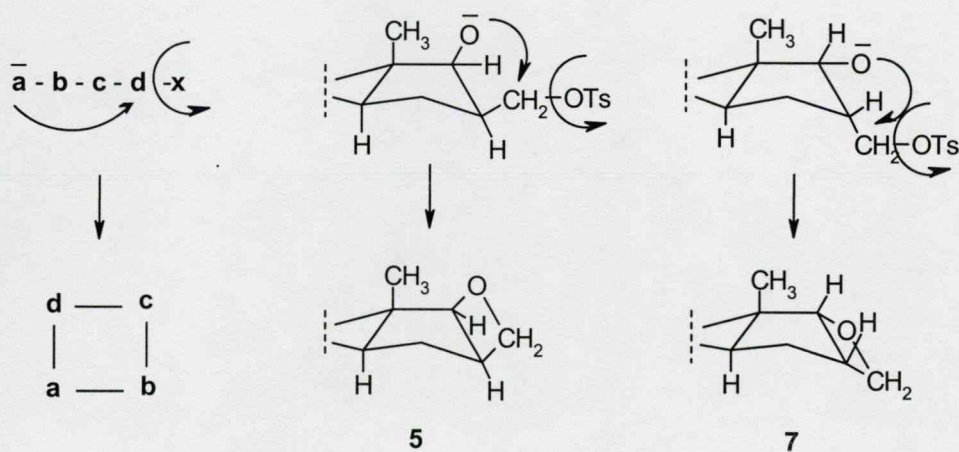
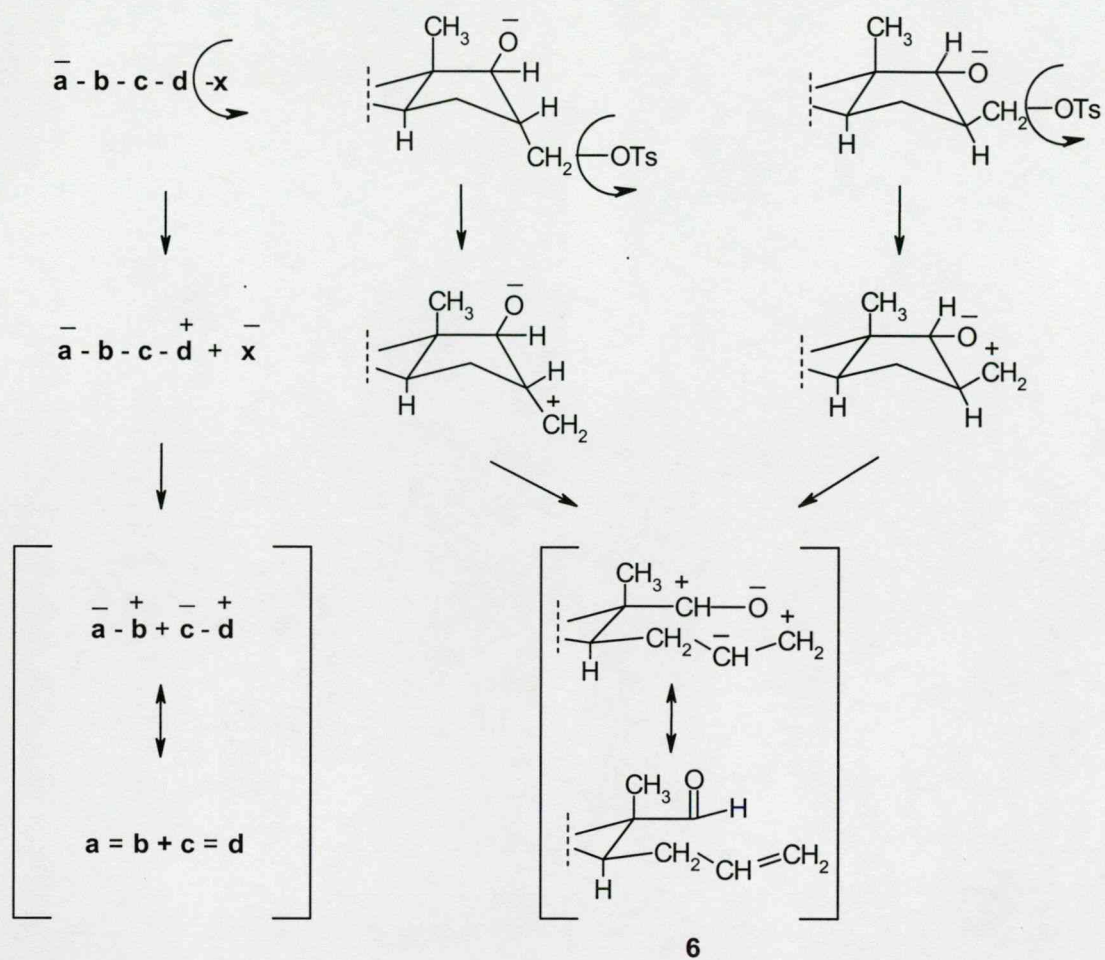
A 16-hidroximetil-17-hidroxi-szteroidok sztereoizomerjeit mind az ösztrán-, (**1a**, **2a**, **3a**, **4a**) mind az androsztánváz vegyületek sorában a SzTE Szerves Kémiai Tanszékének Szteroid Kutatócsoportjában állították elő [71-75]. A 16-os helyzetű hidroximetil-csoport szelektíven *p*-toluolszulfonilezett származékok *cisz* és *transz* izomerjei alkalikus szolvóliziskor azonos sebességgel, de eltérő módon reagálnak [75-77] és így két különböző típusú szüntön-ekvivalens keletkezik. Az ösztránváz vegyületeknél a *transz* izomerek (**2b**, **3b**) az alkalikus szolvólízis körülményei között - metanolban, nátrium-metilát jelenlétében – nagy sebességgel, kvantitatív termeléssel, azonos terméké, a D-szeko-származékká (**6**) alakulnak (2. ábra). Mivel a nukleofug *p*-tolilszulfoniloxi-csoport a C-17-es hidroxil-csoporttól térben távol helyezkedik el, adottak a heterolitikus fragmentálódás feltételei. A fragmentálódás a *Grob* által megfigyelt törvényszerűséggel értelmezhető (3. ábra) [78]. Az így kapott ösztránváz fragmentumból kiindulva különböző átalakításokkal halogéntartalmú D-homoszteroidok [79-81], nitrogéntartalmú heterociklusos származékok [82,83] és spiroketál szerkezeti elemet tartalmazó vegyületek [84] állíthatók elő.

A *cisz* elrendeződésű funkciós csoportokat hordozó származékok (**1b**, **4b**) az (O^-4) általános szimbólummal jellemezhető szomszédcsoporthoz részvétel révén a szteránváz D-gyűrűjéhez kondenzált oxetánokká (**5**, **7**) alakulnak, mivel ebben az esetben térkémiaiilag

adottak a gyűrűzáródás feltételei (4. ábra). Az α -helyzetű oxetángyűrű (7) képződése különösen kedvező, mert a C-17-es kvázi axiális alkoholátcsoport S_N1 támadása az ugyancsak α -helyzetű 16-toziloximetil-csoportra a C-18-as metilcsoporttól távol következik be és így viszonylag feszültségmentes gyűrűrendszer alakul ki. A szteránváz D-gyűrűjéhez kondenzált oxetánok (7, 5) az értekezésben leírt átalakítások egy részének alapanyagai.

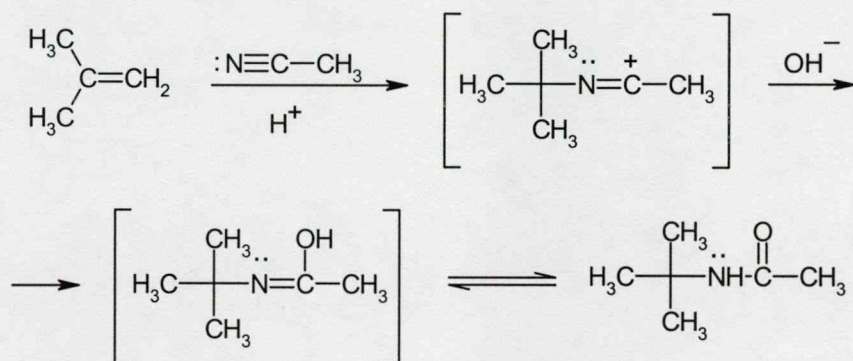


2. ábra



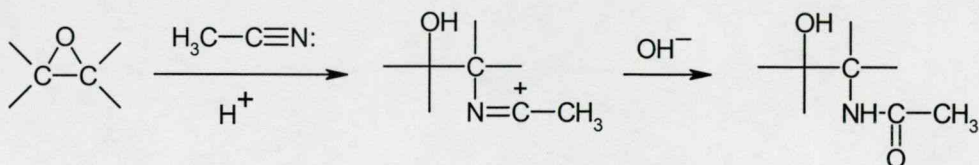
1.3. A szteránvázhhoz kondenzált oxiránok és oxetánok *Ritter* reakciója

Az egyszerű és a szubsztituált oxiránok reakcióit széles körben vizsgálták [85]. Átalakításuk egyik lehetséges módja a *Ritter* reakció. Ez azt a kémiai átalakulást jelenti, amikor savnitrilek – protonkatalízis hatására – karbénium iont könnyen képző rendszerekkel, így például olefinekkel, szekunder vagy tercier alkoholokkal N-szubsztituált karbonsavamidokat adnak [86-89]. A reakció az izo-butén és az acetonitril között az 5. ábrán látható módon játszódik le. A reakció mechanizmusa azzal értelmezhető, hogy a proton hatására polarizálódó olefinből viszonylag stabil karbénium ion képződik, melyet az acetonitril nitrogénjének nukleofil támadása stabilizál, majd a keletkezett addíciós termék vizes közegben tautomer átalakulással N-*t*-butil-acetamidot képez.



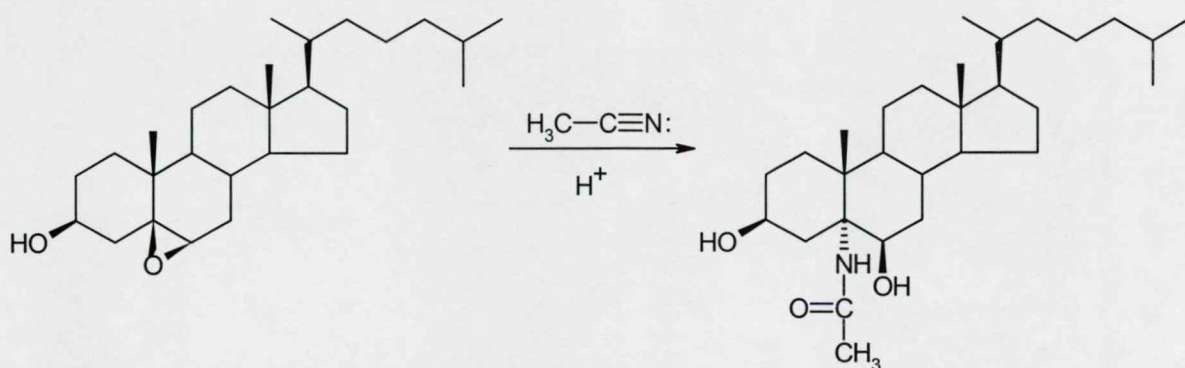
5. ábra

Az oxiránok 1,2-acilamino-hidrinekké alakíthatók a *Ritter* reakcióban (6. ábra). A reakció azzal értelmezhető, hogy az epoxid protonálódásával majd az azt követő gyűrűfelnylással karbénium ion alakul ki, amely a



6. ábra

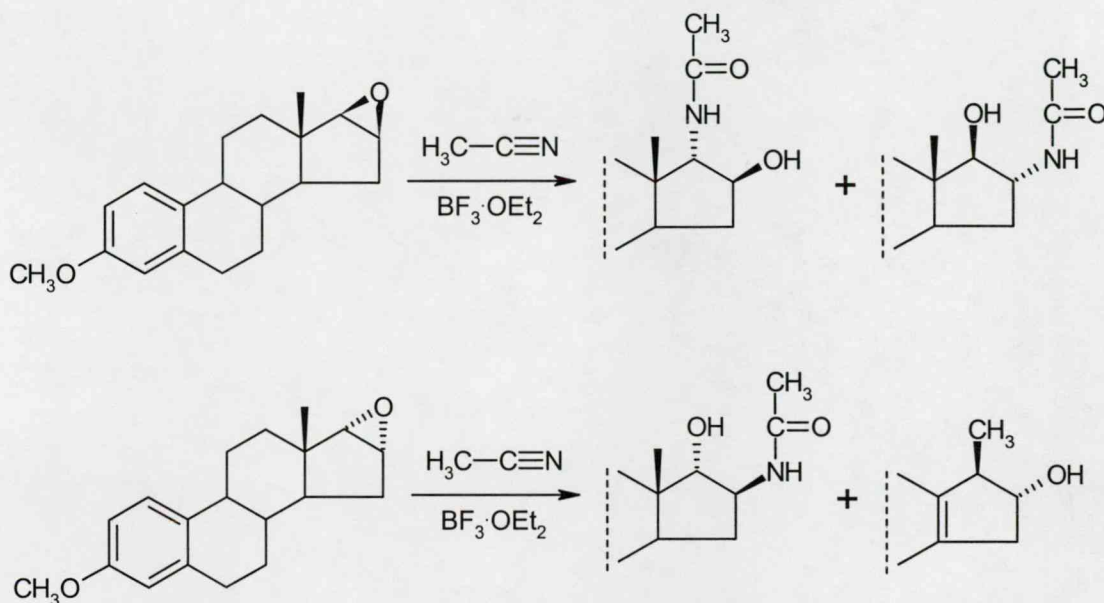
savnitril számára támadható elektrofil jelent. Ez a módszer lehetővé teszi a viszonylag könnyen előállítható szteroid-epoxidok átalakítását nitrogén-funkciót tartalmazó származékokká enyhe kísérleti körülmények mellett. Ezt kihasználva *Julia* és munkatársai a 2 β ,3 β -epoxi-kolesztánt, valamint a 3 β -szubsztituált 5 α ,6 α - és 5 β ,6 β -epoxi-szteroidokat alakítottak át, és így például a 3 β -kolesztanol-5 β ,6 β -epoxid esetében 5 α -acetamino-kolesztán-3 β ,6 β -diolhoz jutottak [90-92] (7. ábra). Más kutatók 5 α ,6 α - és 5 β ,6 β -epoxikolesztánok reakcióját vizsgálták acetonitrillel BF₃·OEt₂ jelenlétében, és szintén ezt az eredményt kapták [93]. *Ryan* és *Julia* 3-szubsztituált 4 α ,5 α - illetve 4 β ,5 β -epoxi-



7. ábra

szteroidokon hajtott végre sztereospecifikus gyűrűhasítást acetonitrillel, perklórsav jelenlétében [94]. A 4 α ,5 α - és a 4 β ,5 β -epoxi-szteroidokból a *Ritter* reakció körülményei között *transz*-acilamino-hidroxi-vegyületek helyzetizomerjei állíthatók elő. Ugyanilyen körülmények között a 6 β -acetoxi-4 β ,5 β -epoxi-szteroidot reagáltatva 4 α -acetamino-5 β -hidroxi-származék izolálható [95]. A 3 β -szubsztituált-5 α ,6 α - és 5 β ,6 β -epoxi-kolesztánok gyűrűhasítása benzonitrillel is végrehajtható [96]. *Teutsch* és munkatársai 6 α ,7 α -epoxi-16-metilén-17 α -hidroxi-4-pregnén-3,20-dion-17-acetátot reagáltattak acetonitrillel SnCl₄ jelenlétében; a kapott termék 6 β -acetamino-7 α -hidroxi-származék volt [97]. A *Ritter* reakció néhány 9 β ,11 β -epoxi-szteroid esetén is ismert [98,99]. Míg a szteránváz hattagú gyűrűjéhez kondenzált epoxidok sztereospecifikus reakciói a megfelelő vicinális, *transz*-acilamino-hidroxi-szteroidokat eredményezik jó kitermeléssel, addig az öttagú D-gyűrűhöz kondenzált szteroid-epoxidok gyűrűhasadását számos mellékreakció kíséri. *Schneider* és *Schönecker* a 17 α ,16 α - és a 17 β ,16 β -epoximetilén-3-metoxi-ösztro-1,3,5(10)-triént acetonitrillel

reagáltatták, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ jelenlétében. A $16\beta,17\beta$ -epoxidból a vártak megfelelően a 17α -acetamino- 16β -hidroxi- és 16α -acetamino- 17β -hidroxi-származékok keletkeztek. Ezzel ellentétben a $16\alpha,17\alpha$ -epoxiszteroidból kiindulva azonos kísérleti körülmények mellett a 16β -acetamino- 17α -hidroxi-származékon kívül nagy mennyiségben *Wagner-Meerwein* átrendeződéssel értelmezett terméket is izoláltak. Tehát az α -epoxidnál jelentős mértékben számolni kell a C-13-on lévő C-18-as metilcsoport C-17-re történő vándorlásával [100] (8. ábra).



8. ábra

A $14\alpha,15\alpha$ - és $14\beta,15\beta$ -epoxi-szteroidok a *Ritter* reakció kísérleti körülményei között csak nagyon kis termeléssel adják a megfelelő *transz*-acilamino-alkoholokat, a főtermékek a 15-keto-származék izomerjei. A $15\beta,16\beta$ -epoxi-szteroid esetén a várt 16α -acetamino- 15β -hidroxi vegyület az előzővel azonos kísérleti körülmények között nem keletkezik [101].

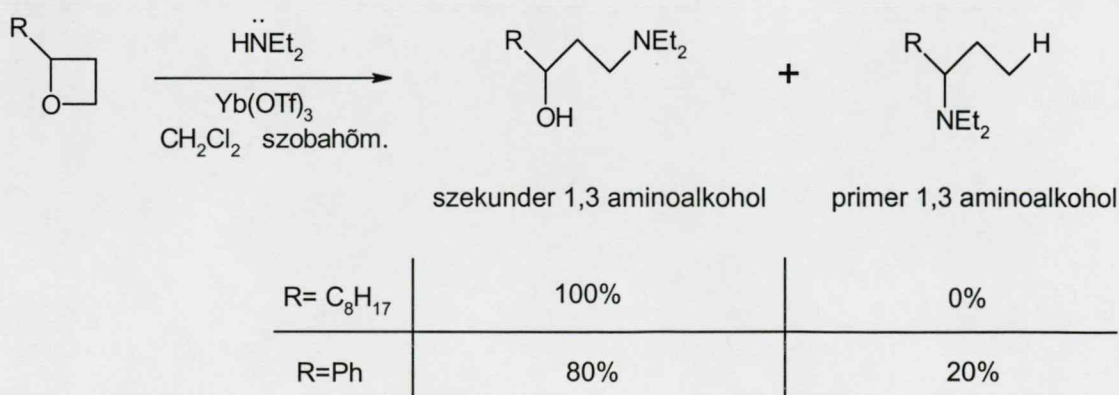
A *Ritter* reakció kiterjeszthető a négytagú gyűrűs éterekre is. A 3β -acetoxi- $16\beta,17\beta$ -epoximetilén-androszt-5-ént HBF_4 -dietiléterát jelenlétében acetonitrillel reagáltatva 1,3-acilamino-hidroxidok keletkeznek, melyeken azonnal N-acil-, O-acil-vándorlás következik be. Az átrendeződés dihidrooxazin-származékon keresztül valósul meg, amely azonban nem stabil. A $16\alpha,17\alpha$ -származék esetén *Wagner-Meerwein* átrendeződéssel értelmezett vegyület

a főtermék [102,103]. A szteránvázhhoz kondenzált oxetánok egyéb *Ritter* reakciója nem ismert.

1.4. Az oxetánok kémiai átalakulásai

Az egyszerű és szubsztituált négytagú gyűrűs éterek reakcióit az irodalomban széles körben tárgyalták [104]. Egy részük az oxetán gyűrű felnyílásával jár, emellett ismertek különböző típusú gyűrűbővülési reakciók is.

Az oxetán alkoholokkal és fenolokkal savkatalízis mellett készségesen reagál, γ -hidroxi-propil-alkil- és aril-étereket eredményezve [105]. A *Friedel-Crafts* reakció körülményei között benzollal γ -fenil-propil alkohollá [106], HBr vagy PCl_5 hatására 1,3-dihalogén-propánná [107], *Grignard* reagenssel, vagy lítiumorganikus vegyületekkel pedig primer alkoholokká [108] nyílik fel a heterociklus. A két vagy annál kevesebb alkil szubsztituenst hordozó oxetánok LiAlH_4 -del történő gyűrűnyitása az oxigénatom és a kevesebb szubsztituenst hordozó szomszédos szénatom között történik [109]. *Crotti* és munkatársai oxetánok aminolízisét hajtották végre itterbium-triflát ($\text{Yb}(\text{OTf})_3$) jelenlétében. A folyamat első lépéseként az Yb^{3+} -ion koordinálódik a heterogyűrű oxigénatomjához, így kedvezményezetté válik a nukleofil reagens hatására bekövetkező gyűrűfelnyílás. Ha az oxetán α -helyzetben elektronküldő csoportot tartalmaz, 100%-ban szekunder γ -aminoalkoholt keletkezik, elektronvonzó csoport esetén azonban primer γ -aminoalkohol is izolálható a reakcióelegyből, bizonyítva ezzel, hogy a gyűrűfelnyílás helye szubsztituensfüggő (9. ábra) [110].

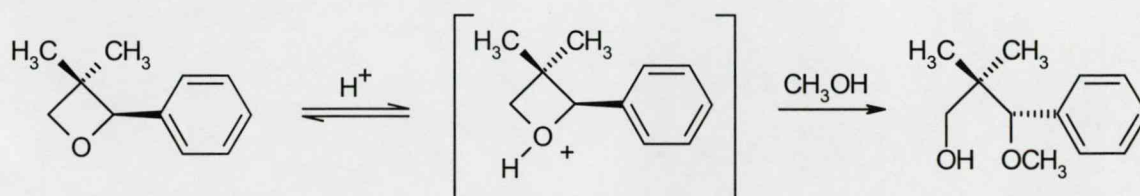


9. ábra

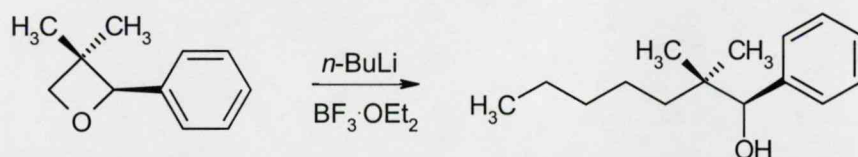


A gyűrűfelnyílás helye az alkalmazott savkatalizátor minőségétől is függ [111] (10. ábra). *Brønsted* savat alkalmazva, az oxigénatom protonálódását követően az oxigén- és a szubsztituált szénatom közötti kötés hasad. A *Lewis* sav katalizált reakciónál elsőként a BF_3 koordinálódik az oxigénatomhoz ambidens kationt képezve. Így az α -szénatomok elektronban elszegényednek, és térkémiai okokból a szubsztituálatlan szénatomot támadja a nukleofil reagens, ezáltal az oxigén- és a szubsztituálatlan szénatom közötti gyűrűhasadást eredményezve.

Brønsted sav jelenlétében:



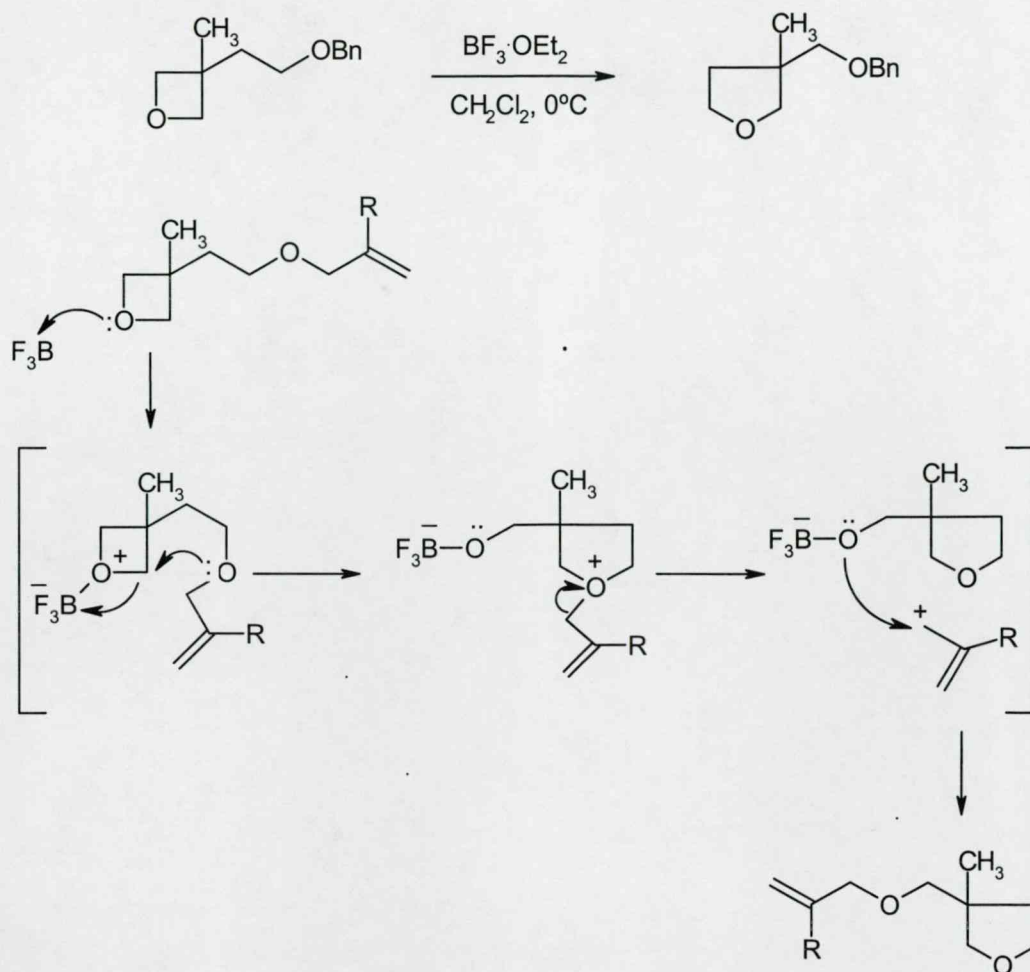
Lewis sav jelenlétében:



10. ábra

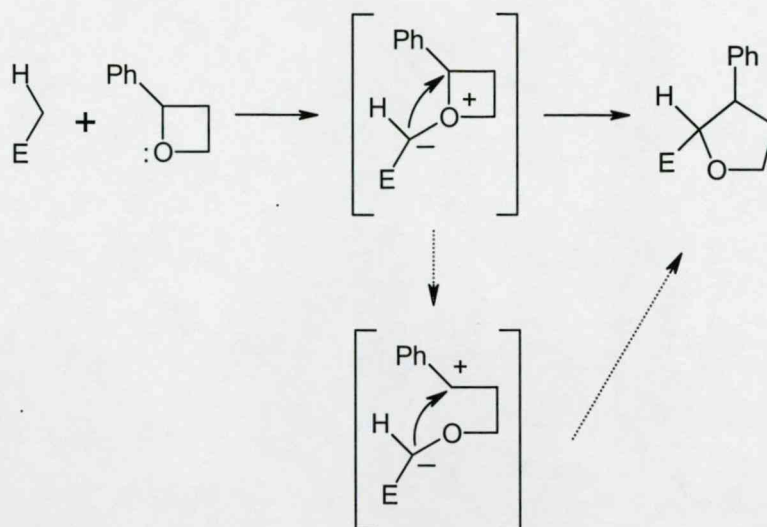
Az oxetánok *Lewis* savak hatására könnyen polimerizálódnak [112] ellentétben például az oxiránokkal és azok szubsztituált származékaival, amelyek karbonil vegyületekkel *Lewis* sav jelenlétében öttagú dioxolán-származékokat adnak [113,114]. Az oxetánok és különböző származékaik polimerizációja széles körben vizsgált [115-118].

Az olyan négytagú gyűrűs éterek, amelyek oldalláncukban oxigén funkciót hordoznak, a gyűrű felnyílása után egy újabb, oxigén tartalmú heterociklusos-származékká záródhatnak, így gyűrűbővülési reakció játszódik le [119-124]. A C-O kötés hasadásának oka az alacsony tagszámú ciklusok nagy gyűrűfeszülési energiája [125]. Japán kutatók megállapították, hogy az O-alkoxi szomszédcsoport részvétellel lejátszódó átrendeződés $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ hatására is végbemehet [126]. A reakció mechanizmusa a 11. ábrán látható.

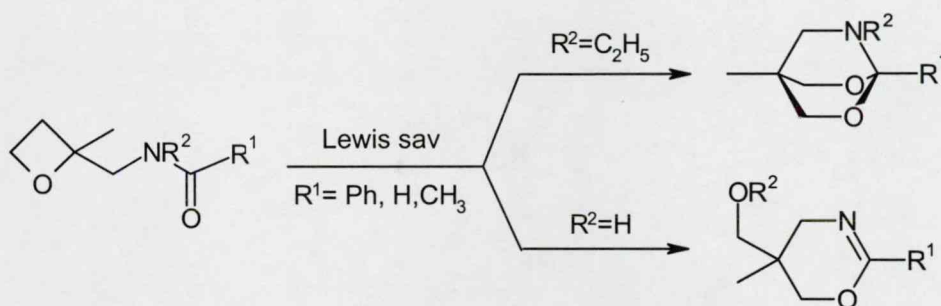


11. ábra

Ito és munkatársai oxetánok gyűrűbővülési reakcióját kihasználva tetrahydrofuran-származékok sztereoszelektív szintézisét valósították meg királis bipiridin-réz-komplex katalizátorral. Mivel a kiindulási, α -helyzetben szubsztituált négytagú gyűrűs éterek oldalláncukban oxigénatomot nem tartalmaztak, az előző irodalmi példákkal ellentétben itt valódi gyűrűbővülési reakció történt [127-129] (12. ábra). Az észterszubsztituált oxetánok az oxigénatom intramolekulás nukleofil támadása révén áthidalt ortoészter-származékot eredményeznek Lewis sav jelenlétében [130]. A savamidcsoportot tartalmazó oxetán-származékok Lewis sav jelenlétében az amidcsoport szerkezetétől függően kétféle terméké izomerizálódnak. A diszubsztituált savamid szubsztituenst hordozó oxetánok biciklusos amid-acetálokká, míg a monoszubsztituált savamidok dihidrooxazinokká alakulnak [131] (13. ábra).



12. ábra



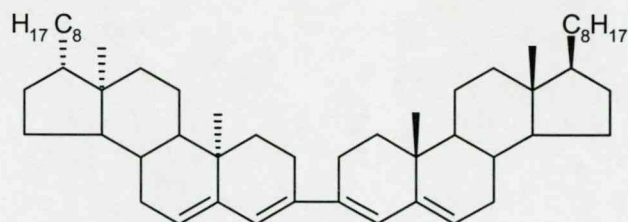
13. ábra

1.5. Szteroid dimerek

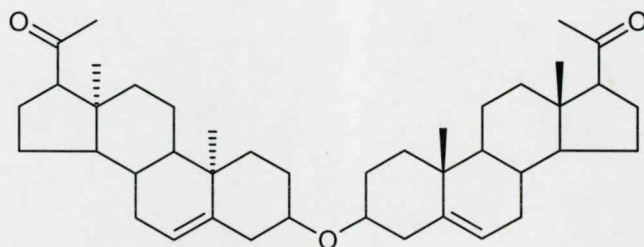
A szteroid dimerek természetes forrásból történő izolálását, valamint szintézisét fő-, illetve melléktermékként kiterjedten vizsgálták [132]. Az első, természetes forrásból (*Chonemorpha macrophylla* gyökeréből) izolált szteroid dimer a japindin volt [133]. A japindin pregnánvázas monomer egységeinek A-gyűrűit tiokarbamid egység kapcsolja össze. Később egy tengeri csőféregből, a *Cephalodiscus gilchristi*-ből azonosították a szteroid-

pirazin alkaloidok közé tarozó cefalostatinokat [134-136]. Ez utóbbi vegyületekben a polihidroxilezett szteroid monomereket egy, a monomerek A-gyűrűinek 2,3-, illetve a 2',3'-szénatomjait magába foglaló pirazin gyűrű kapcsolja össze. A szerkezetileg rokon ritterazinokat a *Ritterella tokioka*-ból izolálták [137,138]. Mindkét triszdekaciklusos szteroid dimer családban találtak nagyon hatásos, rákellenes felhasználásra alkalmas vegyületeket [139,140]. További természetes szteroid dimerek a *Theonella swinhoei*-ből izolált bisztheonellaszteronok és biszkonikaszteronok, amelyek a megfelelő 3-keto-4-metilén-szterol theonellaszteron és konikaszteron monomerek Diels-Alder adduktjai [141-143]. A *Crella* tengeri szivacsból izolált citotoxikus hatású, nemszimmetrikus szteroid dimer crellastatinok a természetes vegyületek körében különösen ritka dioxabiciklo szerkezeti elemet tartalmazzák [144-146].

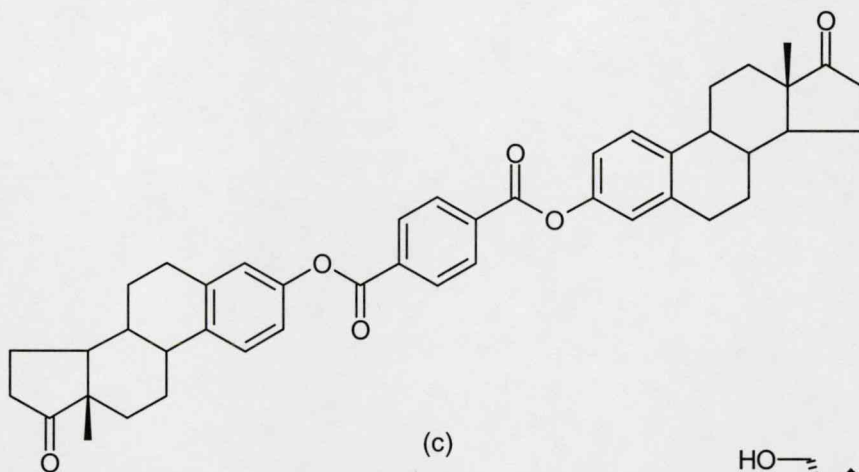
Szteroid dimereket már a természetes forrásokból történt izolálással párhuzamosan szintetikus melléktermékeként is megfigyelték. Például a koleszt-4-én-3-on Na-amalgámmal propanol és ecetsav elegyében végzett redukciójakor pinakol szerkezetű dimer képződését írták le [147-149]. Más szteroid-4-én-3-on vegyületek elektrokémiai redukciójakor szintén szimmetrikus 3,3'-dimerek képződését figyelték meg [150,151]. Nemrégiben szimmetrikus és aszimmetrikus dimerek képződését figyelték meg a metil-androszt-4-én-3,17-dion-19-oát zinkkel, ecetsavas oldatban végzett redukciójakor [152]. A koleszterin kimutatására használt színreakcióban a tömény kénsav hatására kialakuló zöld színt polienil dimer szteroid karbokationok okozzák [153]. A koleszterin oxidált termékei között egy hasonló bisz-koleszteril-származékot mutattak ki, amelyben a két $\Delta^{3,4,5,6}$ -monomer egység közvetlenül kapcsolódik össze az A-gyűrűkön keresztül (14. ábra (a)) [154]. Közvetlen A-A' gyűrűkapcsolatot tartalmazó dimer szteroidok 3,3'-bisz-difenilfoszfín-származékát sikeresen alkalmazták királis ligandunként egy ruténium alapú aszimmetrikus hidrogénező katalizátorban [155,156]. A 3-hidroxi-5-pregnén-20-on 3,3'-éterében a két monomer A-gyűrűje egy heteroatomon, az éter oxigénatomján keresztül kapcsolódik össze (14. ábra (b)) [157]. Az öszttron A-gyűrűkön keresztüli közvetett dimerizálását a bifunkciós tereftálsav segítségével oldották meg (14. ábra (c)) [158]. Más bifunkciós vegyületeket, így polietilénlglikolt és 1,3-propándiolt szintén alkalmaztak az ösztradiol és az etinil-ösztradiol A-gyűrűkön keresztüli közvetett dimerizálására [159,160]. A 3 β -hidroxi-4-androsztén-17-ont borostyánkőssavval észteressítve egy tesztoszteron dimert állítottak elő, melyben a monomerek a hármas szénatomjukon keresztül kapcsolódtak össze. Ez a dimer időben elnyújtott, viszont gyenge androgén hatást mutatott [161]. A szteroid dimerek egy további családjában a



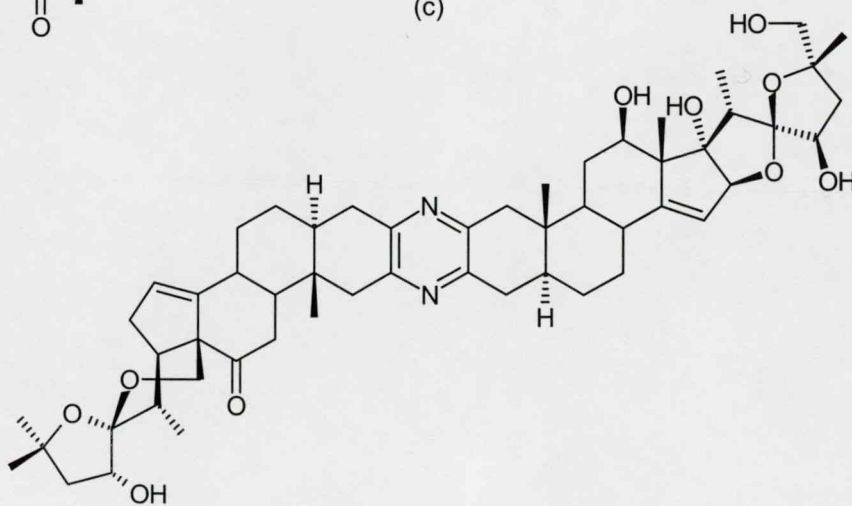
(a)



(b)



(c)



(d)

14. ábra

monomerek A-gyűrűit heterociklus köti össze. Ilyenek például a cefalostatinok (14. ábra (d)) és a hasonló szerkezetű ritterazinok. Citosztatikumok után kutatva számos cefalostatin típusú androsztán dimert is előállítottak [162]. Ismertek olyan bisz-szteroidok is – bár jóval kisebb számban –, amelyekben az egyes szteroid monomerek B- illetve C-gyűrűiken keresztül kapcsolódnak össze [132]. Ilyen például a rovarok vedlési hormonjának, a 20-hidroxi-ekdizonnak a B- és B'-gyűrűkön keresztül összekapcsolt dimerje, melyet fotokémiai úton állították elő [163]. Az így kapott dimer megtartotta az ekdizon receptorokon kifejtett agonista hatását. Nagyobb számban ismertek még D-D'-gyűrűkapcsolatot tartalmazó dimer szteroidok, mint például egy aldoldimerizáció segítségével előállított ösztrondimer [164]. Ugyanezt a dimert később melléktermékként azonosították a doisinolsav ösztronból való szintézise során [165]. A 2-etoxi-ösztradiol C17,C17'-szulfid dimerje már nem közvetlen D-D'-gyűrűkapcsolatot tartalmaz. A 2-etoxi-ösztradiolból állították elő tionil-klorid segítségével, és kimutatták, hogy rákos sejtek növekedését a monomerhez hasonló mértékben gátolja [166]. "Molekuláris esernyők" konstruálhatók, amennyiben például epesav monomerek D-gyűrűit még hosszabb összekötő molekulával kapcsolják össze. Ezekben a szteroid monomerek a közeg és az összekötő molekularészhez kapcsolt molekula hidrofóbicitásától függően, a maximális intra- és intermolekuláris kölcsönhatások kialakítására törekedve közelebb, illetve távolabb helyezkedhetnek el a központi molekulától takarva, illetve szabadon hagyva azt [167]. Mesterséges lipid membránokban C₁₆ és C₁₈ alkil láncokkal a D-gyűrűk között összekapcsolt koleszterin dimereket valamint difurost-5-én-3-olt alkalmaztak a lipid kettősréteg összekapcsolására [168]. Ismertek olyan D-D'-gyűrűk közötti kapcsolatot tartalmazó dimerek is, amelyekben a monomereket heterociklus köti össze [162]. Aszimmetrikus szteroid dimerek állíthatók elő bifunkciós szteroid monomerekből, mint például a 3β-hidroxi-androszt-5-én-17β-karbonsavból [169]. Ismert még számos ciklikus szteroid dimer is, mint például a kólsavakból és származékaikból összekötő molekulák nélkül előállítható ciklokolátok, valamint az összekötő molekulákat is tartalmazó kolafének [132]. A több szteroid monomer egységet tartalmazó oligomer szteroidok között mesterséges enzimek találhatók. Ilyen a porfirin vázhoz kapcsolva négy 3β-hidroxi-5-kolénsavat tartalmazó makromolekula [170]. A lipid membránba rögzített szteroid porfirinek Fe(III) és Mn(II) komplexei regioszelektív epoxidáló és hidroxilező katalizátoroknak bizonyultak.

2. CÉLKITŰZÉS

Az ösztrogének farmakológiai jelentősége közismert. Származékaik számos gyakori megbetegedés és kóros állapot fiziológias folyamatait befolyásolják. A hatóanyagfejlesztés egyik lehetősége az új funkciós csoportokat hordozó szintetikus származékok előállítása.

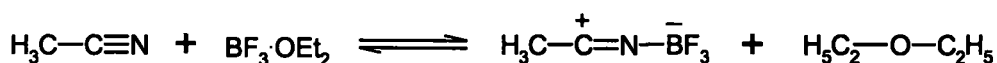
Munkánk során az ösztránváz D-gyűrűjéhez kondenzált dihidro-1,3-oxazin, illetve 1,3-dioxán heterociklust hordozó molekulák szintézisét tűztük ki célul. Ezt az alábbiakban felsorolt módon kívántuk megvalósítani. A D-gyűrűhöz kondenzált szteroid oxetánok reakcióinak vizsgálatát terveztük savnitrilekkel, illetve oxovegyületekkel. Az 1,3-azidoalkoholok *Schmidt* reakciójának a 16-azidometil-17-hidroxi-szteroidokra való alkalmazását kívántuk elvégezni. Ezen átalakulás során fellépő, új típusú dimerizációs reakció tanulmányozását szintén fontosnak tartottuk. A 16-hidroximetil-17-hidroxi-szteroidok gyűrűs acetáljainak előállítását és izomerizációs reakcióját kívántuk leírni. A farmakológiailag aktív ösztron-származékok kifejlesztése mellett további fontos célunk volt az egyes reakciókban rejlő preparatív kémiai lehetőségek vizsgálata, valamint a szintézisek kemo-, illetve sztereoszelektivitásának tanulmányozása.

3. EREDMÉNYEK

3.1. A szteroid oxetánok átalakítása dihidrooxazin-származékokká

Az ösztránváz D-gyűrűjéhez kondenzált dihidrooxazin-származékok előállítása céljából a 17 β ,16 β -epoximetilén-3-metoxi-ösztro-1,3,5(10)-trién (5) és alifás, cikloalifás valamint aromás savnitrilek közötti reakcióit vizsgáltuk. A Lewis sav BF₃·OEt₂ jelenlétében acetonitril hatására, szobahőmérsékleten pillanatszerű átalakulást figyeltünk meg. A vékonyréteg-kromatográfiás ellenőrzés során egyetlen, a kiindulási oxetán származéknál polárisabb termék képződését tapasztaltuk. A reakcióelegy lúgos feldolgozása után ugyancsak egy terméket kaptunk, amely azonban apolárisabbnak bizonyult az eredetileg képződött anyagnál.

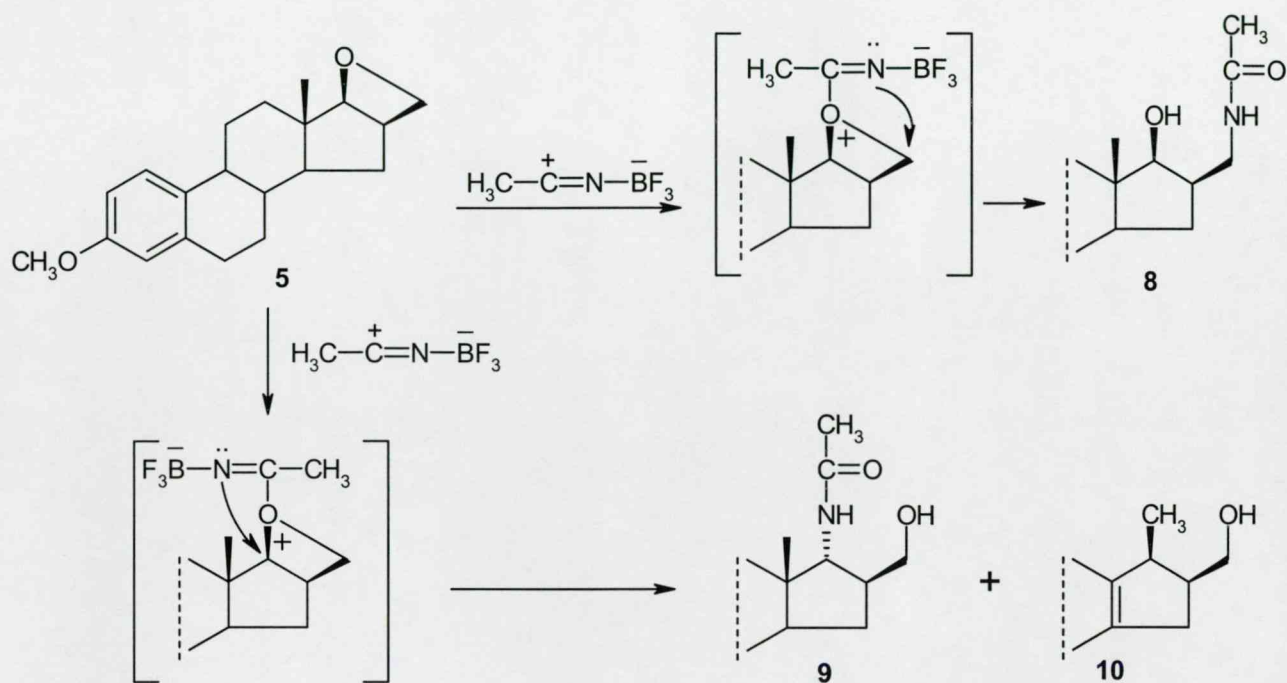
Szteroid oxiránoknál a heterociklus felnyílását, majd 1,2-*transz*-acetamino-alkoholok képződését tapasztalták hasonló kísérleti körülmények között [90-95,97-100]. A vizsgált szteroid oxetán átalakulásának értelmezéséhez a következőket kellett mérlegelnünk. A reakció első lépése az acetonitril és a BF₃ komplexének kialakulása (15. ábra). Ezt követi az acetonitril-BF₃ komplex elektrofil támadása az oxetán



15. ábra

gyűrűre. Az oxetán-gyűrű felnyílásakor karbénium ion a C-16-metilén és a C-17-es szénatomon egyaránt kialakulhat. Így az 1,3-helyzetű-szteroid-acetamino-alkohol képződésére kétféle lehetőség is kínálkozik attól függően, hogy az acetonitril nukleofil támadása melyik szénatomon valósul meg (16. ábra). A 17 α -acetamino-16 β -hidroximetil-vegyület (9) kialakulása mellett az szól, hogy a savnitril számára kedvezményezett α -helyzetből támadható karbokation szekunder szénatomon alakulhat ki. Ez a karbénium ion stabilabb mint a C-16-metilén szénatomon kialakuló primer karbokation [171]. Ha a savnitril nitrogénatomja a 17-es szénatomot támadta volna, akkor számítanunk kellett volna a C-13-as

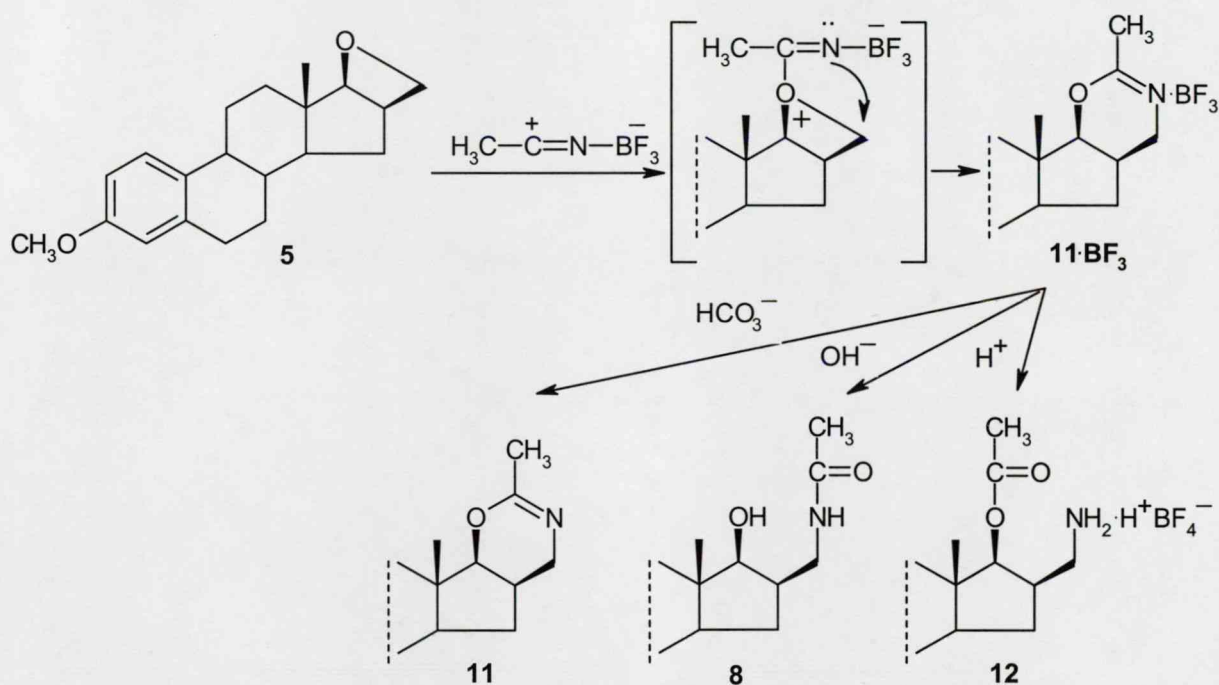
szénatomon lévő C-18-as metilcsoport *Wagner-Meerwein* átrendeződésével, mint a szomszédos kvaterner szénatomon könnyen bekövetkező reakcióval.



16. ábra

Tekintettel arra, hogy a *Wagner-Meerwein* átrendeződéssel értelmezhető vegyületet (**10**) nyomokban sem tudtuk kimutatni, mérlegelnünk kellett a 16β-acetaminometil-17β-hidroxi-származék (**8**) keletkezését. Ennek a vegyületnek a képződésekor a primer szénatomon kialakuló karbénium ionnal kellett számolnunk. Ez utóbbi reakcióutat az elsődlegesen képződő termék azonosításával igazoltuk. Az erősen poláris primer termék (**11**· BF_3) a reakcióelegy lúgos feldolgozása után alakult át a 16β-acetaminometil-17β-hidroxi-származékká (**8**). A primer terméket (**11**· BF_3) abszolút éter hozzáadásával, fehér kristályos anyag formájában sikerült leválasztani a reakcióelegyből. Ennek elemanalízise BF_3 -komplex kialakulását mutatta. A vegyületből NaHCO_3 telített vizes oldatával felszabadított bázis (**11**) szerkezetét EI-MS és NMR-spektroszkópiai módszerekkel bizonyítottuk. A tömegspektrumban a $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_2$ összegképletből számolt molekulatömegnek megfelelő $m/z=339$ érték adódott. A ^1H NMR-spektrum egy kondenzált heterociklus jelenlétét igazolta, mivel a 16-os szénatomhoz kapcsolódó metilénecsoport hidrogénjei nem ekvivalensek, hanem 2,78-2,86 ppm-ig terjedő tartományban multiplétként, illetve 3,69 ppm-nél elkülönült dupla

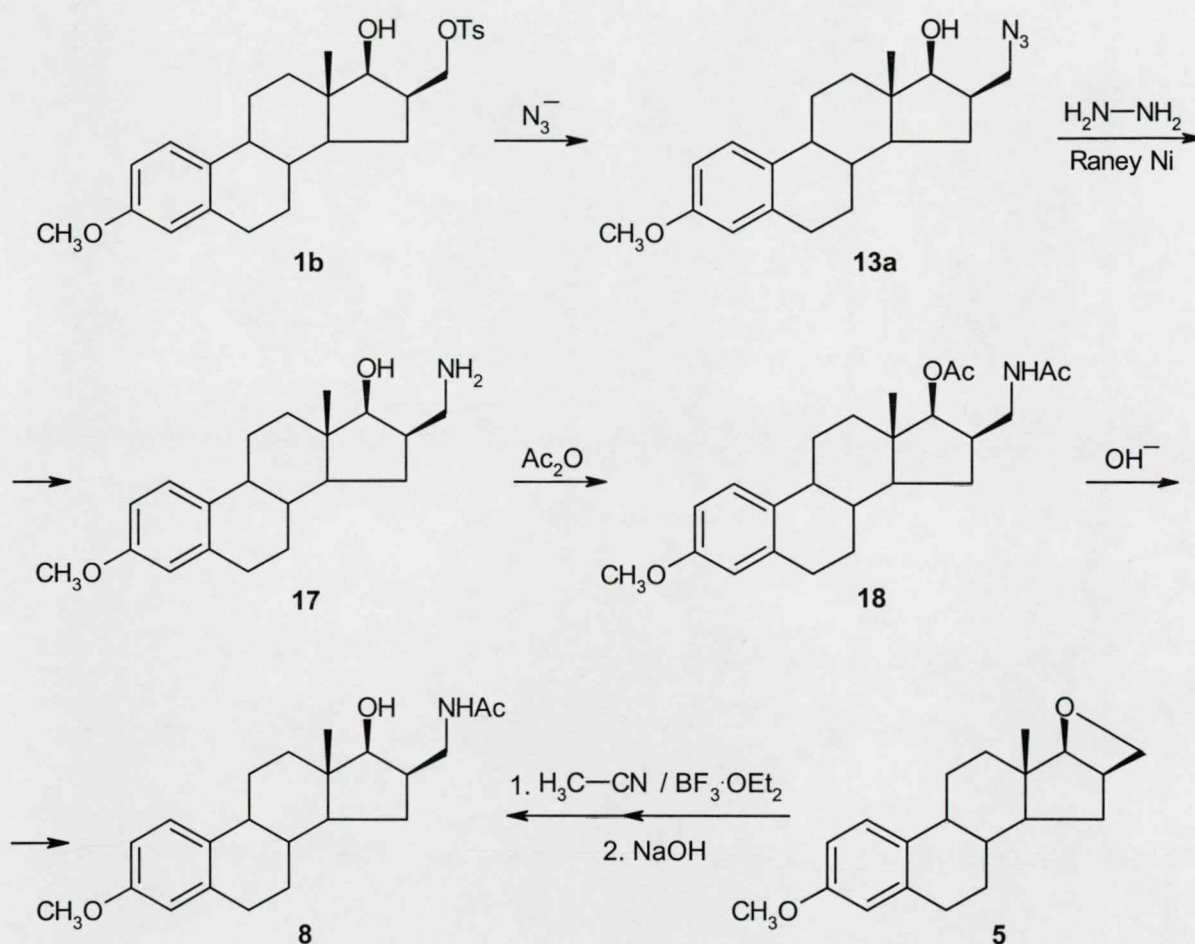
dublettként jelentkeztek. Az új heterocikluson lévő metilcsoport hidrogénjeihez rendelhető dublett kémiai eltolódása 1,97 ppm, csatolási állandója 1,4 Hz. A dihidrooxazin gyűrűben az O és N atomok között található harmadik oxidációs fokú szénatom ^{13}C NMR jelének kémiai eltolódása 159,1 ppm, amely érték megfelelt a feltételezett szerkezetnek (**11**). Amennyiben a BF_3 komplexet (**11**· BF_3) a NaHCO_3 telített oldatánál bázikusabb NaOH vizes oldatával kezeltük, a 16 β -acetaminometil-17 β -hidroxi-vegyület (**8**) keletkezett. Ha pedig a BF_3 komplexet (**11**· BF_3) savas metanolban állni hagytuk, úgy a 17 β -acetoxi-16 β -aminometil-3-metoxi-ösztro-1,3,5(10)-trién fluoroborát-sóját (**12**) izoláltuk (17. ábra). Enyhe kísérleti körülmények között sikerült tehát a szteroid oxetán-származék és acetaldehid reakciójával a szteránváz D-gyűrűjéhez kondenzált dihidrooxazin-származékot előállítani, amely azonban savra és lúgra egyaránt érzékeny volt.



17. ábra

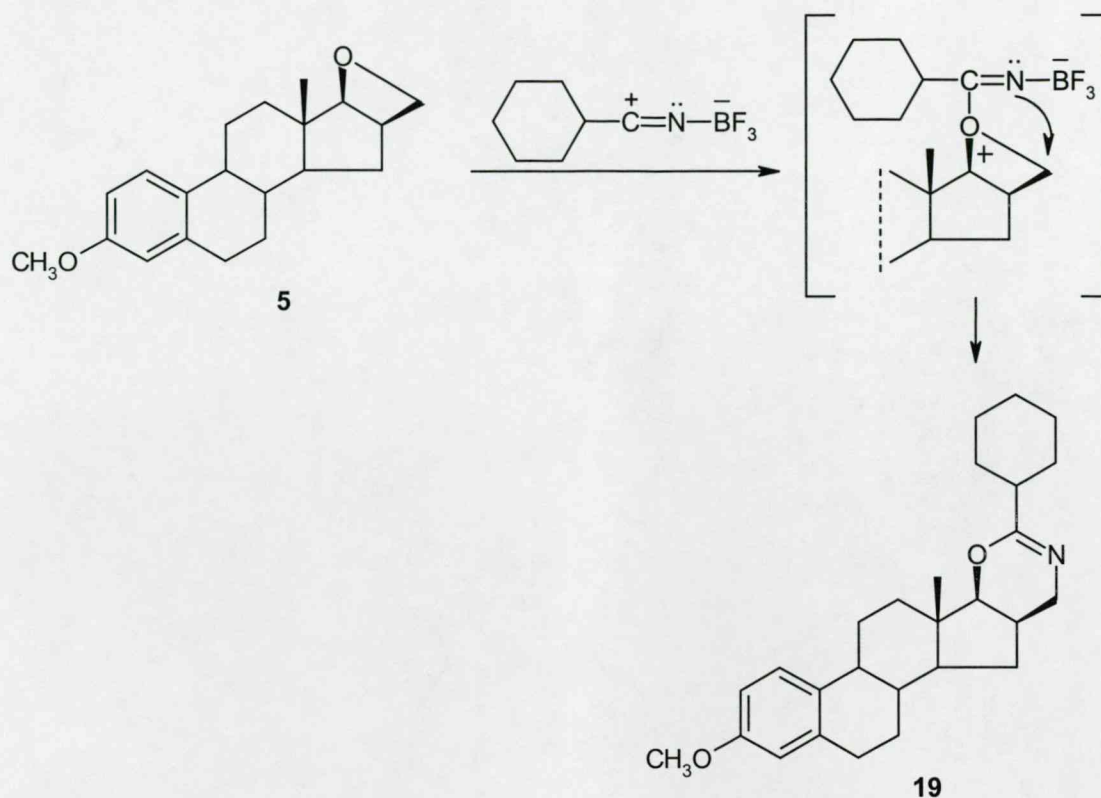
A 16 β -acetaminometil-17 β -hidroxi-vegyületet (**8**) összehasonlítóként más úton is előállítottuk. A 3-metoxi-16 β -toziloximetil-ösztro-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (**1b**) nátrium-aziddal a megfelelő azidometil származékká (**13a**) alakítható (18. ábra). A vegyület ^1H NMR-spektrumában a 16-os szénatomhoz kapcsolódó metilcsoport multipliettjei 3,31 és 3,59 ppm-nél találhatóak, a 16a-szénatom jele pedig a ^{13}C NMR-spektrumban 53,3 ppm-nél. A **13a**

jelű anyag hidrazin-hidráttal történő redukciója Raney-Ni katalizátor jelenlétében a megfelelő aminometil-származékhoz (**17**) vezet, amely ecetsavanhidrid hatására piridines közegben a 16 β -acetaminometil-3-metoxi-ösztira-1,3,5(10)-trién-17 β -acetáttá (**18**) alakul. A molekulában lévő két acetyl-metil csoport szingulettjeinek kémiai eltolódása 1,97, illetve 2,10, a savamid protoné pedig 5,69 ppm. A diacetát *Zemplén* szerinti dezacetilezése a 16 β -acetaminometil-17 β -hidroxi vegyületet (**8**) szolgáltatta. Azt a tényt, hogy a szelektív dezacetilezés egy N-acetyl származékhoz vezetett, az NMR spektrumban a savamid proton jelének megmaradása (kiszélesedett szingulett 6,26 ppm-nél) is igazolta.



18. ábra

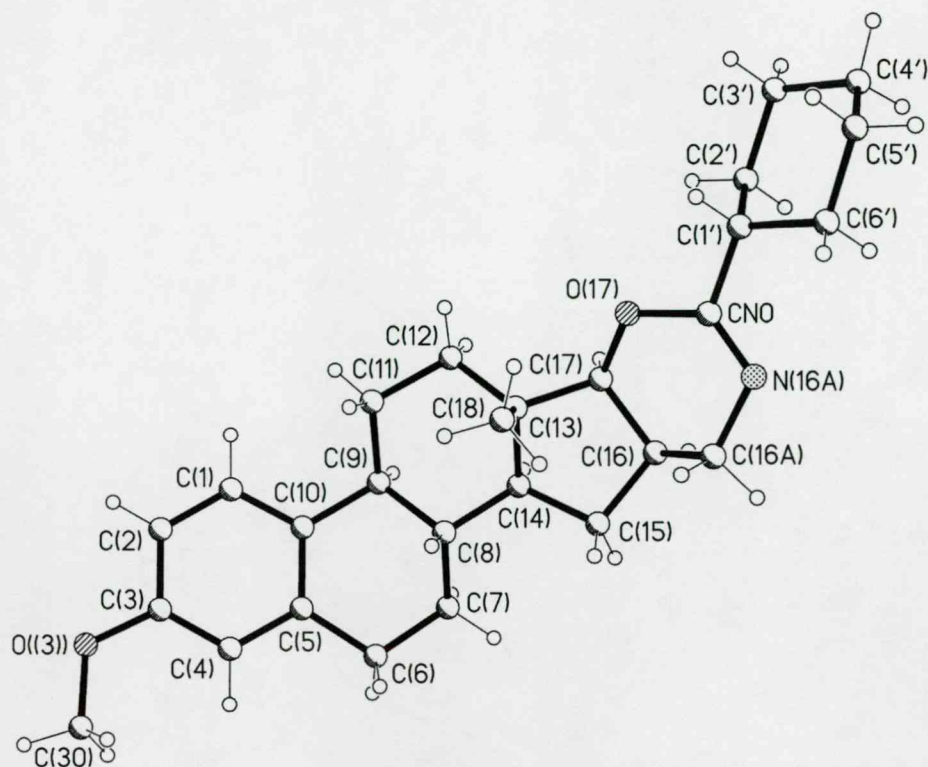
Az ösztiránváz D-gyűrűjéhez kondenzált 2'-szubsztituált-dihidrooxazin-származékok előállítása céljából a cikloalifás nitrilek közül a ciklohexán-karbonitrillel végeztünk átalakítást (19. ábra). A kapott bázis (**19**) jól kristályosodó, a 2'-metil-dihidrooxazin-származékkal (**11**) szemben savra, lúgra csak nagyon kevésbé érzékeny vegyület volt. A **19**-es vegyület



19. ábra

szerkezetét egyrészt az bizonyította, hogy a tömegspektrumában található molekulaion tömege ($m/z=407$), megegyezett a $C_{27}H_{37}NO_2$ összegképletből számolt molekulatömegnek megfelelő értékkel. Másrészt a 1H NMR-spektrum a D-gyűrűhöz kondenzált heterociklus jelenlétét igazolta, mivel a 16-os szénatomhoz kapcsolódó metilénecsoporthoz hidrogénjei a **11**-hez hasonlóan itt sem voltak ekvivalensek, hanem 2,82, illetve 3,66 ppm-nél dupla dublettként, 14,8 Hz-es geminális, 10,8 Hz-es diaxiális, és 7,6 Hz-es axiális-ekvatoriális csatolási állandóval jelentkeztek. Az O és a N atomok között található harmadik oxidációs fokú szénatom ^{13}C NMR-jelének kémiai eltolódása 164,9 ppm volt, az újonnan beépült ciklohexil-csoport 5 metilén- és 1 metin-szénatomjai pedig megjelentek a spektrum alifás tartományában. A végső bizonyítékot a röntgendiffrakciós vizsgálat adta meg (20. ábra) [172,173]. Ezen egyértelműen látható, hogy a ciklohexán-karbonitrillel képzett termék az ösztránváz D-gyűrűjéhez kondenzált dihidrooxazin gyűrűt tartalmaz [174].

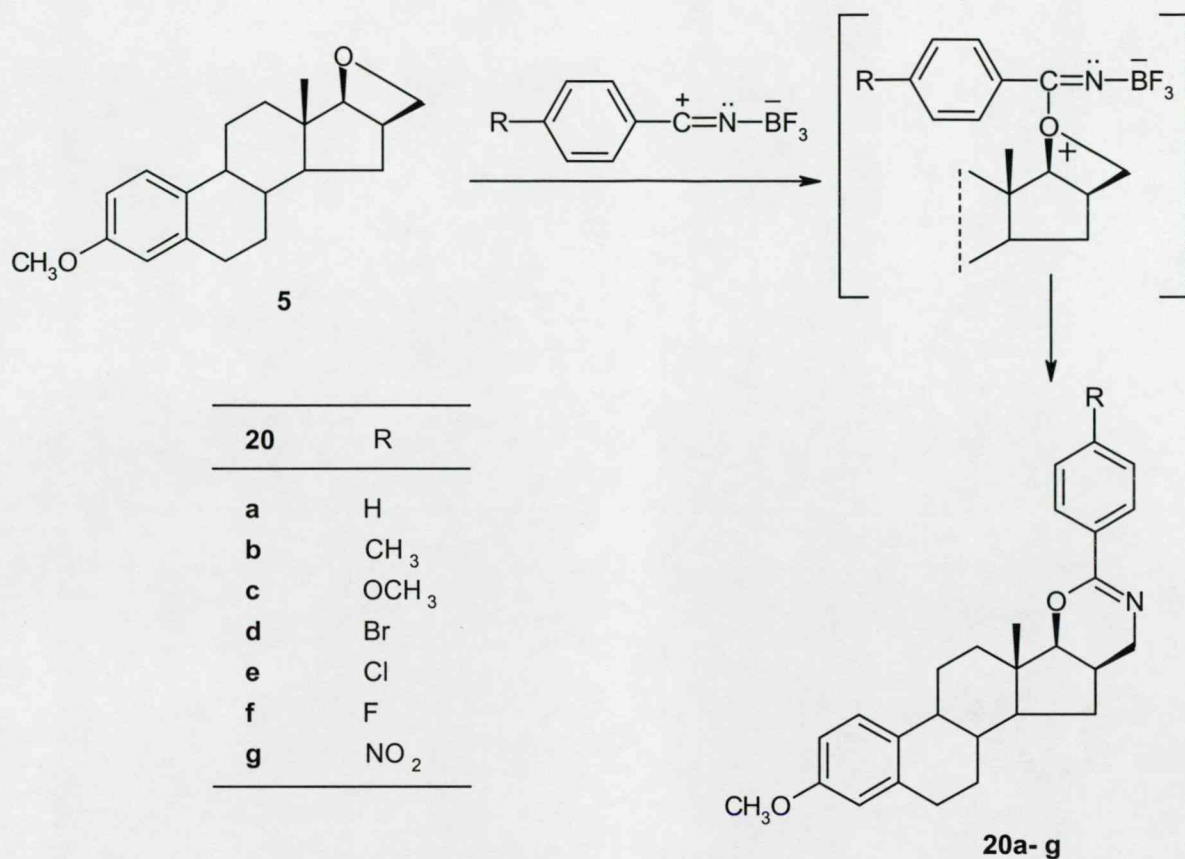
Irodalmi adatok szerint a kolesztán sorban történtek próbálkozások a vicinális *transz*-benzamino-alkohol-származékok előállítására is [96]. Feltehetően a viszonylag alacsony nyeredék miatt nem terjedt ki a reakció az aromás savnitrilek használatára.



19

20. ábra

Az ösztron oxetán-származékát (**5**) benzonitrillel és annak számos szubsztituált származékával is reagáltattuk a *Ritter* reakció körülményei között (21. ábra). A reakciók kivitelezésénél aprotikus poláris oldószerként diklórmétánt alkalmaztunk. A reakciót az előzőekhez hasonlóan $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ jelenlétében hajtottuk végre. Az átalakulás a $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ becsöpögtetésével gyakorlatilag teljesen végbement. A reakcióelegyből az ösztránvázhhoz kondenzált megfelelő fenil-, illetve szubsztituált fenil-dihidrooxazin BF_3 -komplexek abszolút éter hozzáadásával kristályosan kiváltak. A kiszűrt kristályos csapadékból szabadítottuk fel a megfelelő bázisokat (**20a-g**), majd kristályosítottuk azokat. A szteránvázhhoz kondenzált fenil- és *p*-szubsztituált-fenil-dihidrooxazin bázisok alkáliákkal szemben rendkívül ellenállónak mutatkoztak. A 2'-metil-dihidrooxazin bázissal (**11**) ellentétben gyűrűfelnyílási reakciót nem tapasztaltunk. A szerkezetbizonyítás EI-MS és NMR-spektroszkópai módszerrel történt. Valamennyi 2'-fenil- illetve 2'-(*p*-szubsztituált-fenil)-dihidrooxazin-származék tömegspektruma tartalmazta a megfelelő tömegű molekulaiont. A **11**-es és a **19**-es vegyülethez hasonlóan a 16a-metilénecsoport nem ekvivalens hidrogénjei a ^1H NMR-spektrumban elkülönülten jelentkeztek



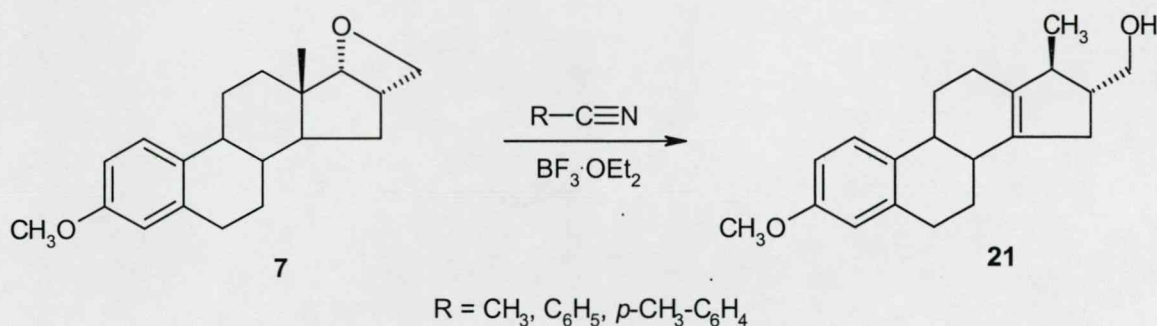
21. ábra

a 3,03-3,09 (axiális H), illetve a 3,86-3,97 ppm-es (ekvatoriális H) tartományokban. A 4,07-4,15 ppm között levő 17-es szénatomon lévő proton 9,8-9,9 Hz-es csatolási állandóval dubletté hasadt fel, amely értékből a *Karplus*-összefüggéssel összhangban a 16-os és 17-es szubsztituensek *cisz*-térállására következtettünk. A spektrumok aromás tartományában megtalálhatók az A-gyűrűre jellemző különálló, felhasadt jelek (a trisubsztituáltság miatt 3 db), valamint a heterociklushoz kapcsolódó új aromás gyűrű kétszeres intenzitású dublettjei, amely a *p*-disubsztituáltságra utal. A ¹³C NMR spektrumokban található jelek kémiai eltolódás értékei is megfeleltek a feltételezett szerkezeteknek. A disubsztituált aromás gyűrű 2'- és 6'-, valamint 3'- és 5'- szénatomjainak jelei páronként együtt jelentkeztek, kétszeres intenzitású szingulettet adva. A vizsgált vegyületek spektrumi egyértelműen bizonyították, hogy stabil, a szteránvázhoz kondenzált fenil-, illetve *p*-szubsztituált-fenil-dihidrooxazin származékok képződtek a gyűrűbővülés során.

A *p*-helyzetben szubsztituált aromás savnitrileknél szubsztituens hatást figyeltünk meg. A *p*-metil- (**20b**) szubsztituens (+I_s, +HK) esetén a reakció gyakorlatilag pillanatszerűen,

kvantitatív nyeredékkal játszódtott le. Hasonló jelenséget tapasztaltunk a *p*-metoxi- (**20c**) származéknál ($-I_s < +K$) és mérsékelt termelést észleltünk a *p*-bróm- (**20d**) vegyület esetén ($-I_s > +K$). A *p*-klór- (**20e**) és *p*-fluor- (**20f**) szubsztituensnél az előzőhöz hasonló kitermelést kaptunk ($-I_s > +K$). Feltűnően rossz nyeredék mutatkozott a *p*-nitro-benzonitrillel (**20g**) ($-I_s, -K$). A *p*-nitro-benzonitril esetében várható volt, hogy $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ hatására egy stabil karbénium ion alakul ki, amely a szteroid oxetánnal ambidens kationt képez, ugyanakkor a savnitril nitrogénjének nukleofilítása csökken.

A diasztereomer $17\alpha,16\alpha$ -epoximetilén-3-metoxi-ösztro-1,3,5(10)-trién (**7**) és különböző savnitrilek reakcióját szintén megvizsgáltuk a *Ritter* reakció körülményei között. A vékonyréteg-kromatogrammal végzett ellenőrzés során itt is, mint a $16\beta,17\beta$ -izomer esetén, a kiindulási származéknál polárisabb termék képződését tapasztaltuk, de ez apolárisabb volt mint a másik diasztereomer primer terméke (**11**· BF_3). A reakcióelegyből abszolút éter hozzáadására nem vált ki csapadék, és a NaHCO_3 -os feldolgozás során nem változott a termék polaritása. A vékonyréteg-kromatogram alapján az alkalmazott savnitril minőségétől függetlenül azonos terméket izoláltunk. Ebben az esetben az oxetán gyűrű felnyílásával keletkező karbokation *Wagner-Meerwein* átrendeződéssel stabilizálódott. Ezen körülmények között kizárólag a 16α -hidroximetil- 17β -metil-3-metoxi-18-norestra-1,3,5(10),13(14)-tetraén (**21**) képződött (22. ábra). A termék szerkezetét EI-MS és NMR-spektroszkópiai módszerrel bizonyítottuk. A tömegspektrumban, a $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_2$ összegképletből számolt molekulatömegnek megfelelő $m/z=298$ érték adódott, amely megegyezik a kiindulási anyag molekulatömegével.



22. ábra

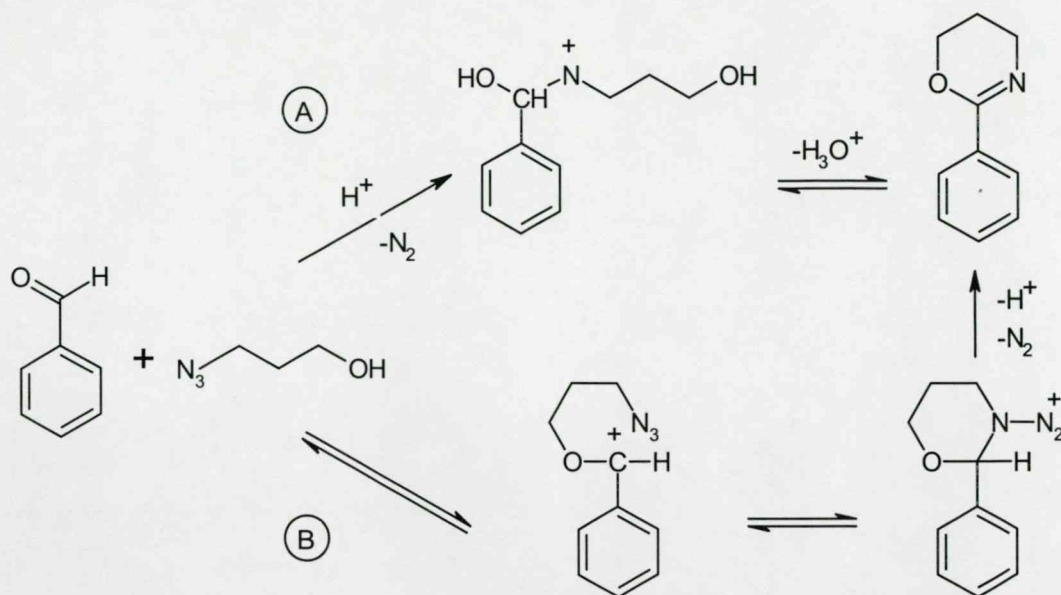
A ^1H NMR spektrumban azonban jelentős különbségek bizonyítják a szerkezetváltozást. Egyrészt a 18-as CH_3 szingulettje eltűnik és 1,07 ppm-nél a 17-es CH_3 dublettje jelenik meg,

mésrészt a 17-es proton jele beolvad a vázprotonok átfedő multiplettjei közé, harmadrészt a 16-os szénatomhoz tartozó metilénsoport hidrogénjeinek multiplettjei kevésbé különülnek el. A ^{13}C NMR spektrumban a 17-es szénatom jele a vázszénatomok tartományába kerül, a 13-as és 14-es szénatomok pedig 135,6 és 137,9 ppm-nél találhatók, amely értékek megfelelnek a feltételezett szerkezetnek [174].

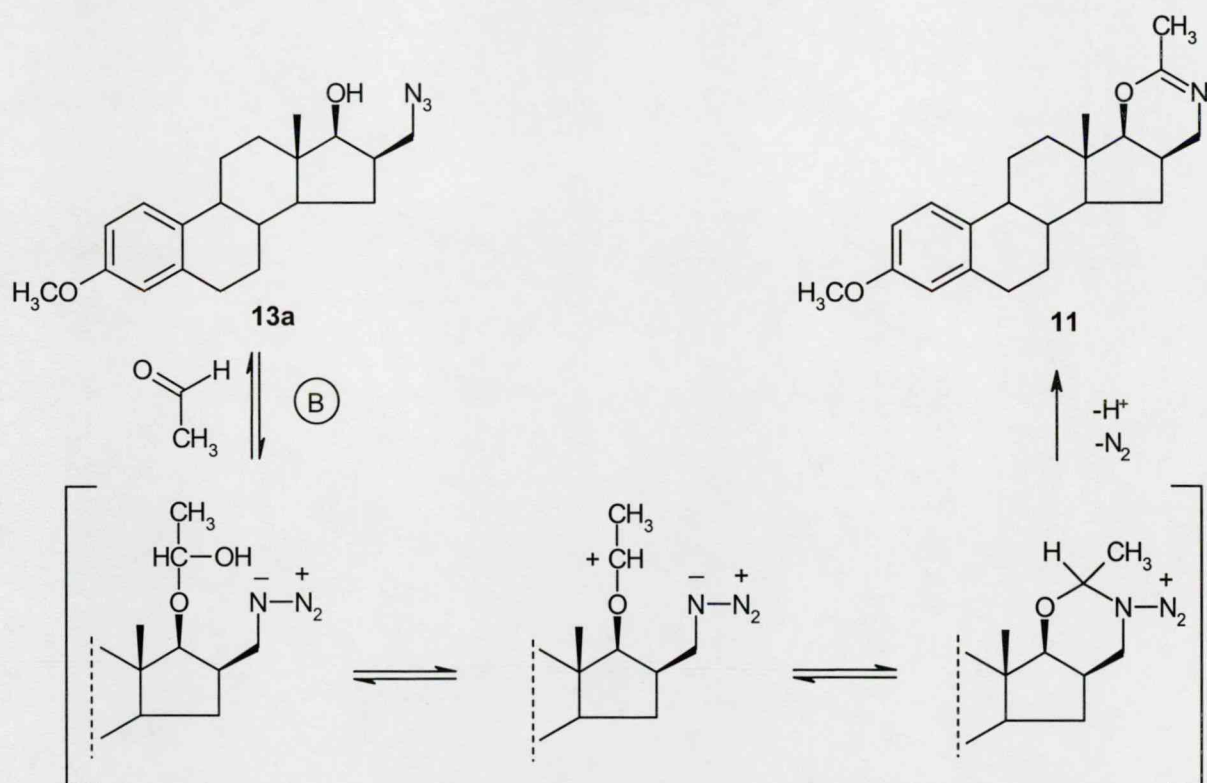
3.2. A 16-azidometil-3-metoxi-ösztira-1,3,5(10)-trién-17-ol izomerek átalakítása dihidrooxazin-származékokká

Boyer és munkatársai alkil-azidok és benzaldehid *Schmidt*-típusú reakcióját tanulmányozták kénsavas közegben. Eredményül igen gyenge kitermeléssel savamidokat kaptak [175-177]. Ezzel ellentétben, az 1,2- és az 1,3-azidoalkoholok – amelyek savra kevésbé érzékenyek, mint az alkil-azidok – ugyanilyen körülmények között oxazolin-, illetve dihidrooxazin-származékokat eredményeztek [178-183] (23. ábra). A *Schmidt* reakció klasszikus értelmezése szerint az azidoalkohol azeniát nitrogénje ionasszociációval reagál a polarizált karbonil-csoport szénatomjával. Ezt követően nitrogén veszteség után az alkilcsoport hidroxilfunkciójával ciklizáció, valamint vízvesztés játszódik le és a kívánt 2-aril-1,3-oxazolin, illetve dihidrooxazin képződik („A” reakcióút). Újabb vizsgálatok alapján valószínűbb, hogy ugyanezen végtermékek más átmeneti-termékeken keresztül képződnek [184,185]. Ez utóbbi mechanizmus szerint – a szteroid azidoalkohol esetére is felírva – a folyamat első lépése az azidoalkohol (13a) oxigénjének nukleofil támadása az elektrofil karbonil szénatomra. Az így kialakuló félacetál-származékból vízvesztéssel egy karbokation keletkezik, amely a nitrogén nukleofil támadásával gyűrűt zár. A gyűrűs termék deprotonálódással és nitrogén veszteséssel stabilizálódik (11). A reakció mechanizmusából adódik, hogy minél kisebb a karbonil szénatom elektronsűrűsége, annál jobb a nyeredék („B” reakcióút) (24. ábra).

A *Ritter* reakció körülményei között a 17 β ,16 β -epoximetilén-3-metoxi-ösztira-1,3,5(10)-trién (5) alifás, aromás és szubsztituált aromás nitrilekkel, gyűrűbővülési reakcióban, az ösztiránváz D-gyűrűjéhez kondenzált 2'-szubsztituált-5',6'-dihidro-4'-H-1',3' oxazin-származékokat eredményezett. A kísérletek során azt tapasztaltuk, hogy az elektronvonzó szubsztituenseket tartalmazó benzonitril-származékok esetén rossz kitermeléssel játszódott le a reakció. A fenti irodalmi példák alapján a *Schmidt* reakciót a



23. ábra

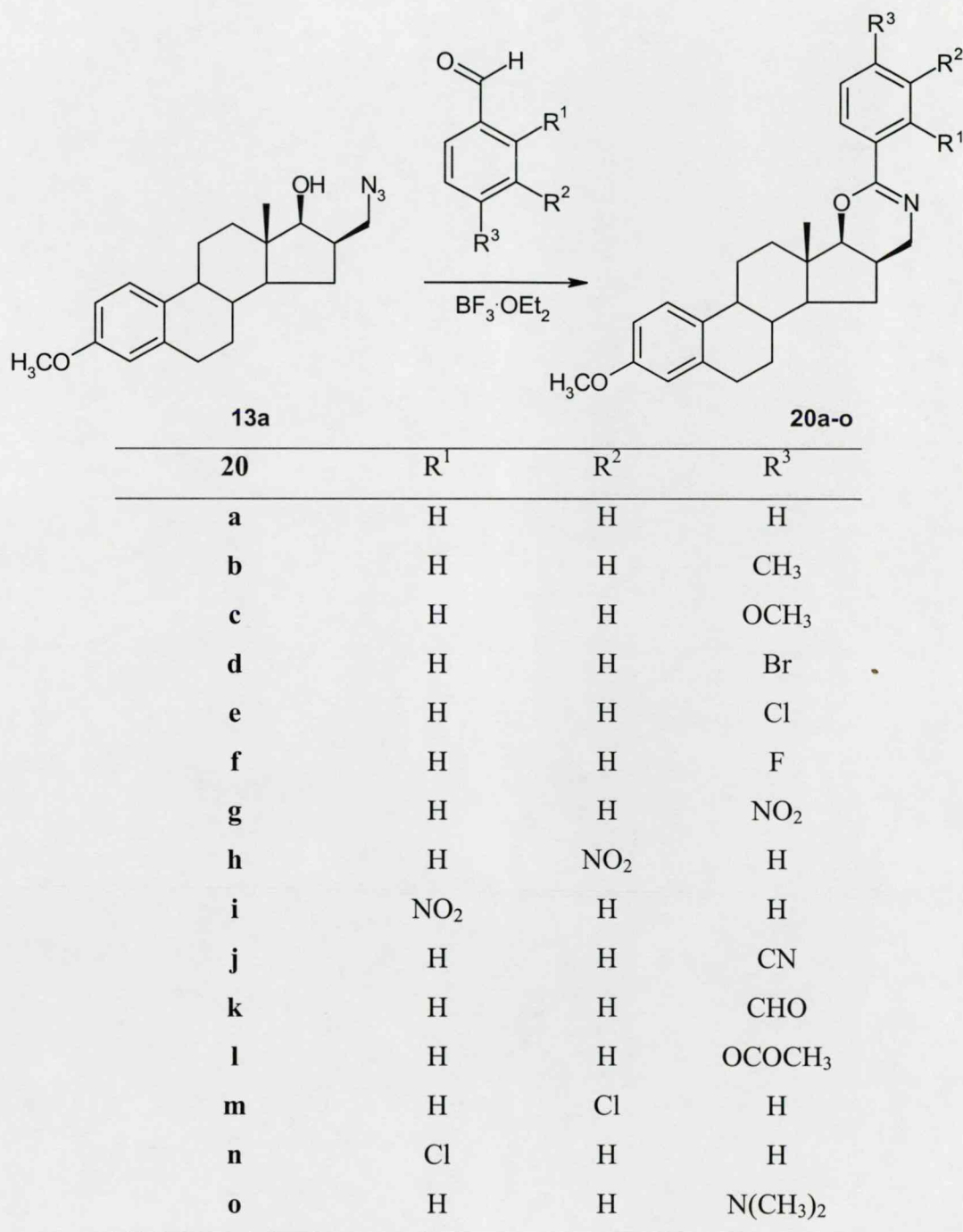


24. ábra

szteroid-1,3-helyzetű azidoalkoholokra kiterjesztve lehetőség nyílik elektronvonzó szubsztituenst hordozó dihidrooxazin-származékok jó nyeredékkel történő előállítására.

Aubé és munkatársai megállapították, hogy a *Schmidt* reakcióban a kitermelés igen nagy mértékben függ a katalizátor minőségétől [186]. Ebből a megfigyelésből kiindulva

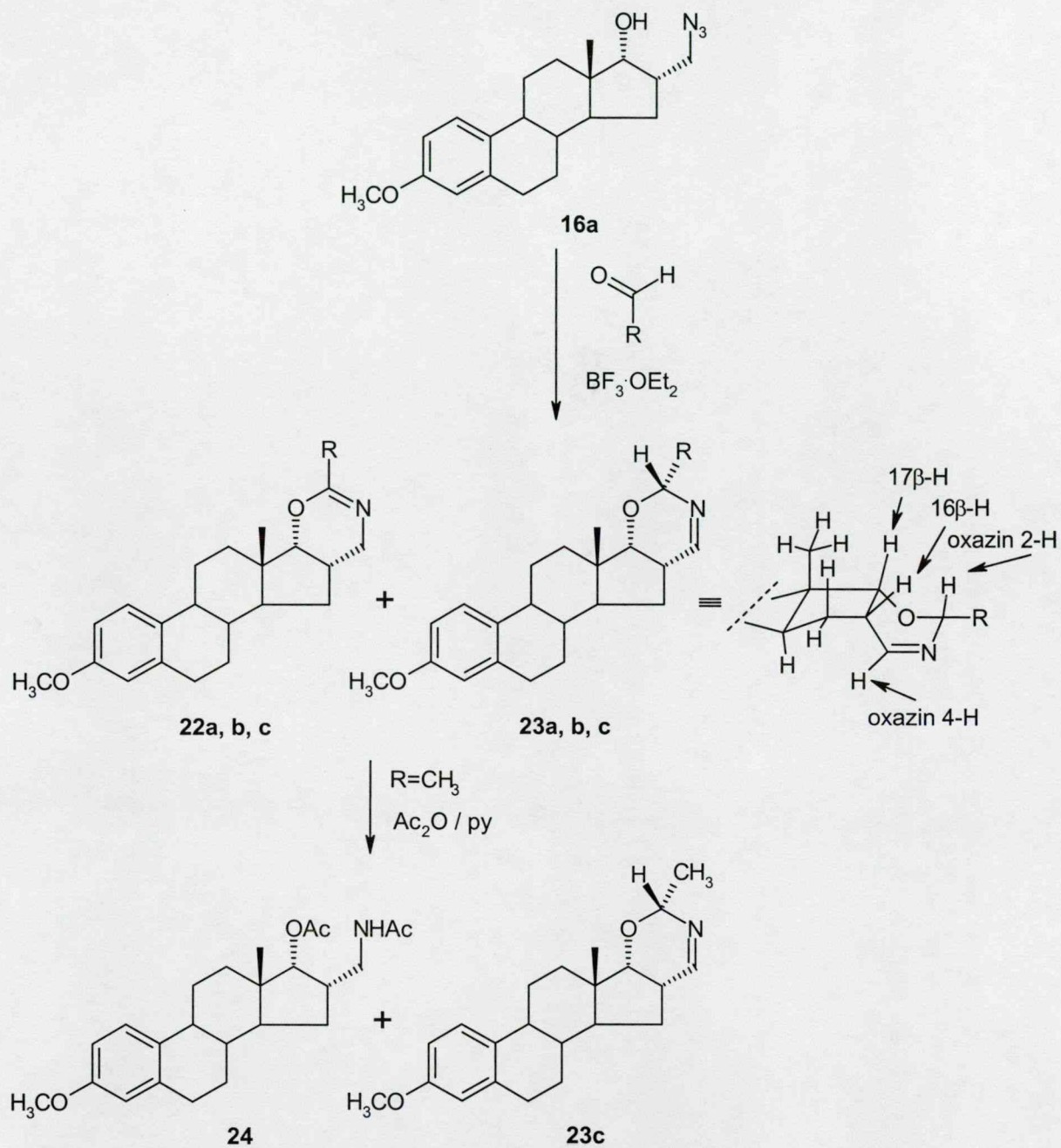
különböző minőségű *Lewis* és *Brønsted* típusú savkatalizátorok jelenlétében hajtottuk végre a reakciót, benzaldehid reagenssel. A $\text{H}_3\text{P}(\text{W}_3\text{O}_{10})_4$ heteropolisav rendkívül kicsi, a H_2SO_4 és az SnCl_4 közepes termeléssel eredményezte a megfelelő dihidrooxazin-származékot. A legjobb, mintegy 82%-os nyeredéket $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ -tal kaptunk, így a továbbiakban ezt a *Lewis* savat használtuk a reakció katalizátoraként. A reakciót elvégeztük az acetaldehiddel (24. ábra) és az *o*- *m*- *p*-szubsztituált benzaldehid-származékokkal (25. ábra) is. Az ösztránváz D- gyűrűjéhez



25. ábra

kondenzált 2'-metil-5',6'-dihidro-4'-H-1',3'-oxazin-származékot (11) jó kitermeléssel állítottuk elő. Az alkalmazott aromás aldehideknél a reakció mechanizmusával értelmezhető szubsztituenshatást figyeltünk meg. Az elektronvonzó hatás mértéke a *Hammett*-féle szubsztituenskonstans (σ) értékekkel jellemezhető. A pozitív σ érték elektronvonzó, a negatív σ érték elektronküldő hatást jelez. Minél nagyobb a szubsztituenskonstans abszolút értéke, annál nagyobb mértékű a vonatkozó csoport elektroneffektusa [187,188]. A nitro-csoport a legelektronvonzóbb a vizsgált benzaldehid-származékok közül ($\sigma_p = +0,778$). A *p*-nitro-benzaldehiddel képzett dihidrooxazin-származékot (20g) 92%-os nyeredékkal kaptuk meg. A $N(CH_3)_2$ -csoport, – mint legelektronküldőbb szubsztituens ($\sigma_p = -0,83$) – alkalmazásakor 22%-os kitermeléssel képződött a megfelelő dihidrooxazin (20o). A *m*-nitro- (20h) illetve *m*-klór-benzaldehid (20m) alkalmazásakor 65% illetve 62% nyeredéket értünk el. A hasonló termelések azzal magyarázhatók, hogy amíg a σ_p értéket a konjugációs és az induktív kölcsönhatás együttesen határozza meg, addig a σ_m adat elsősorban az induktív effektus mérőszáma. Azért kaptunk tehát közel azonos hozamokat, mert mindkét csoportnak $-I$ effektusa van, és a konjugációs effektusok közötti különbség nem mutatkozik meg; a szubsztituenskonstans adatok: $\sigma_m(NO_2) = +0,710$ és $\sigma_m(Cl) = +0,373$. Mivel az *o*-helyzetű szubsztituensek a reakciócentrumra nemcsak a konjugációs és induktív kölcsönhatás révén hatnak, hanem térkitöltésük is érvényesül, ezért ilyen esetekben a termelés a szterikus hatások mértékétől is függ. Ebben az esetben a *Hammett*-féle összefüggés nem alkalmazható. Az *o*-nitro- illetve *o*-klór-benzaldehid reagensként való alkalmazása esetén kis mennyiségben (30, illetve 26%) izoláltuk a gyűrűzáródott ösztro-származékokat (20i, 20n).

A diasztereomer 17 α ,16 α -epoximetilén-3-metoxi-ösztro-1,3,5(10)-triénből (7) a *Ritter* reakció körülményei között kizárólag *Wagner-Meerwein* átrendeződéssel értelmezett terméket (21) izoláltunk, gyűrűbővült 2'-szubsztituált-5',6'-dihidro-4'-H-1',3'-oxazin-származékokat nyomokban sem tudtunk kimutatni. A 16 α -azidometil-3-metoxi-ösztro-1,3,5(10)-trién-17 α -olt (16a) a 3-metoxi-16 α -toziloximetil-ösztro-1,3,5(10)-trién-17 α -olból (4b) állítottuk elő nátrium-aziddal. A 16 α -azidometil-3-metoxi-ösztro-1,3,5(10)-trién-17 α -ol (16a) *Schmidt*-típusú reakcióját elsőként *p*-NO₂-benzaldehiddel végeztük el BF₃·OEt₂ katalízissal (26. ábra). A kiindulási anyag átalakulása pillanatszerűen végbement, a vékonyréteg kromatogrammal végzett ellenőrzés két termék keletkezését mutatta. Polaritásuk nagyon hasonló volt,



termék	R
22a	$p\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$
23a	
22b	C_6H_5
23b	
22c	CH_3
23c	

26. ábra

de mindkettő polárisabb volt, mint a *Wagner-Meerwein* átrendeződött termék (21). Oszlopkromatográfiásan elválasztottuk őket, majd a termékek szerkezetét EI-MS és NMR-spektroszkópiai módszerrel bizonyítottuk. Az apolárisabb vegyület (22a) tömegspektrumában, az $m/z=446$ adat a $C_{27}H_{30}N_2O_4$ összegképletből számolt molekulatömegnek megfelelő érték, ami megegyezik a gyűrűbővült 2'-(*p*-NO₂-fenil)-5',6'-dihidro-4'*H*-1',3'-oxazin-származék molekulatömegével. A ¹H NMR spektrum aromás tartományában megtalálhatók voltak az A-gyűrűre jellemző különálló, felhasadt jelek (a triszubsztituáltság miatt 3 db), valamint a heterociklushoz kapcsolódó új aromás gyűrű kétszeres intenzitású dublettjei 8,14 és 8,23 ppm-nél, amelyek a *p*-diszubsztituáltságra utaltak. A ¹³C NMR spektrumokban található jelek kémiai eltolódás értékei is megfeleltek a feltételezett szerkezeteknek. A diszubsztituált aromás gyűrű 2'- és 6'-, valamint 3'- és 5'- szénatomjainak jelei páronként együtt jelentkeztek, kétszeres intenzitású szingulettet adva, valamint 155,5 ppm-nél található a dihidrooxazin gyűrű 2'-es szénatomjának jele. A polárisabb termék (23a) tömegspektrumában a molekulaionhoz rendelhető $m/z=446$ megegyezett az előző komponensével, amiből arra következtettünk, hogy egy izomer terméket kaptunk. A ¹H NMR spektrum megerősítette ezt a megállapítást: a 16a-H₂ protonok 3,67 ppm kémiai eltolódású multipllettje eltűnt ebben a spektrumban. Megjelent azonban másik két proton jele: 8,03 ppm kémiai eltolódással egy tripllett, továbbá 5,57 ppm-nél egy másik tripllett. Ez azzal magyarázható, hogy a 2'-(*p*-NO₂-fenil)-5',6'-dihidro-4'*H*-1',3'-oxazin-származék (22a) szerkezeti izomerje a 2'-(*p*-NO₂-fenil)-5',6'-dihidro-2'*H*-1',3'-oxazin gyűrűt tartalmazó vegyület (23a). A 16a proton kémiai eltolódása azért volt ilyen magas (8,03 ppm), mert a 16a szénatom kettős kötással egy nitrogénatomhoz kapcsolódik; a dihidrooxazin gyűrű 2-es protonja pedig benzil helyzete, illetve két heteroatomhoz való kötődése miatt jelent meg 5,57 ppm-nél. A heterociklushoz kapcsolódó új aromás gyűrű kétszeres intenzitású dublettjei 7,79 és 8,23 ppm kémiai eltolódásnál találhatóak. A ¹³C NMR spektrumban a 16a szénatom 165,1 a dihidrooxazin 2'-es szénatomja pedig 82,5 ppm kémiai eltolódásúak voltak, amelyek megfeleltek a feltételezett szerkezetnek. Az 5',6'-dihidro-2'*H*-1',3'-oxazin-származék esetén egy új kiralitáscentrum képződik a molekulában. A királis szénatom abszolút konfigurációját a vegyület NOESY NMR spektrumából állapítottuk meg. A sztérikusan rögzített 16β-H és a dihidrooxazin 2'-es protonja, illetve a szintén sztérikusan fixált 17β-H és a dihidrooxazin 2'-es protonja között keresztcúcs adódott, amiből az következik hogy az oxazin gyűrű 2-es szénatomján lévő proton β térállású, tehát az új kiralitáscentrum R konfigurációjú. A kondenzált heterociklus konformációjának megállapítására molekulamodellező program segítségével elkészítettük

annak lehetséges térszerkezetét. Ez azt valószínűsíti, hogy a vegyület csavart kád konformációjú. Ezt alátámasztja az a tény, hogy a NOESY spektrumban a dihidrooxazin 4'-es protonja korrelál mind a 16 β protonnal, mind a dihidrooxazin 2'-es protonjával.

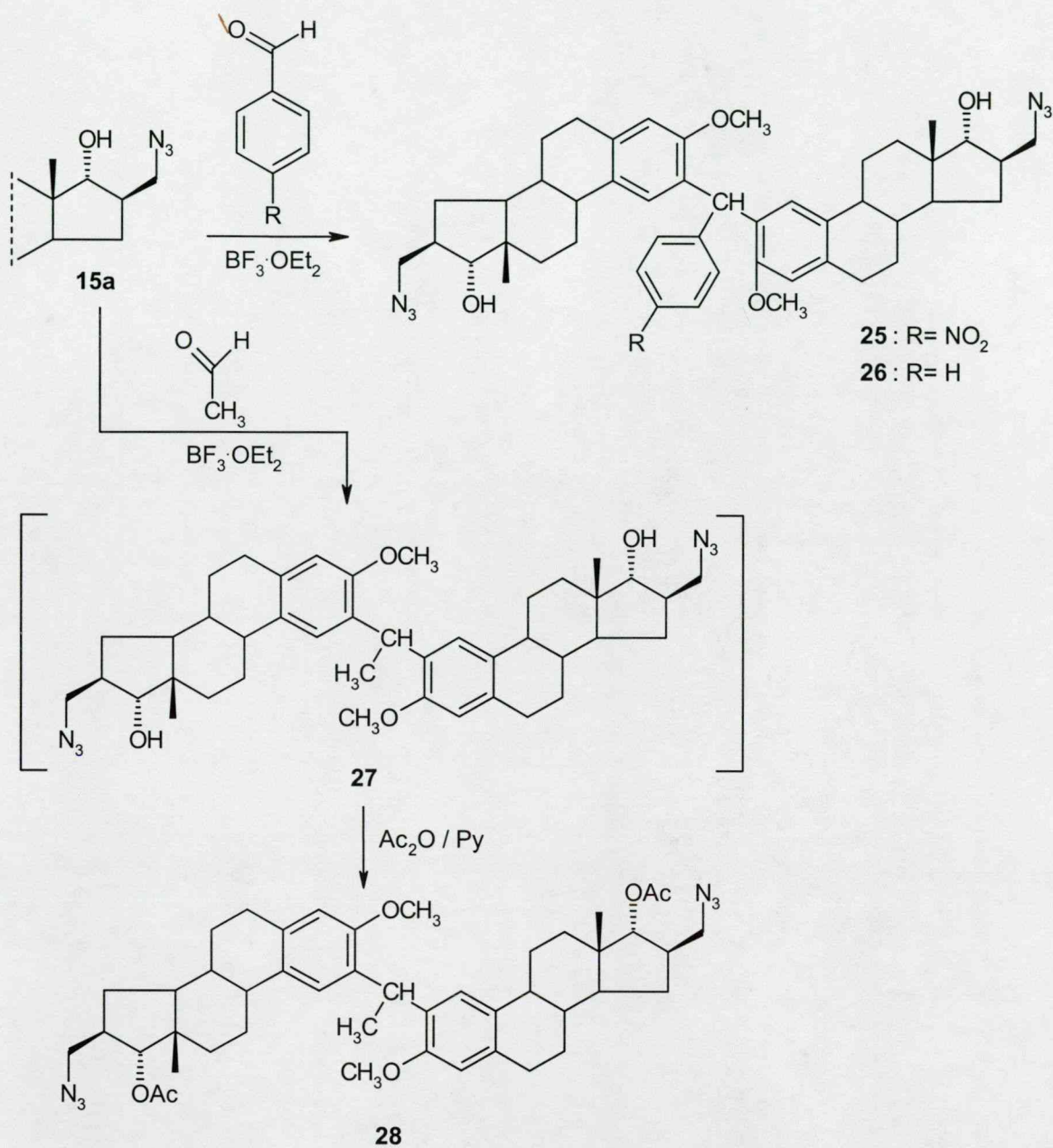
A *Schmidt* reakciót benzaldehiddel és acetaldehiddel is kiterjesztettük a 16 α -azidometil-3-metoxi-ösztro-1,3,5(10)-trién-17 α -olra (**16a**) (26. ábra). Mindkét esetben a *p*-NO₂-benzaldehiddel képzett termékekkel (**22a**, **23a**) analóg származékokat (**22b**, **23b**, illetve **22c**, **23c**) kaptunk, melyek szerkezetét MS és NMR spektrumokkal igazoltuk. A 2'-metil-5',6'-dihidro-4'*H*-1',3'-oxazin-származék (**22c**) rendkívül bomlékony volt, szerkezetét csak kerülő úton tudtuk bizonyítani. A reakcióelegyet acetileztük, ekkor a **23c** gyűrűzáródott termék szerkezete nem változott, de a **22c**-ből annak diacetil-származéka (**24**) keletkezett. Ennek bizonyítékai a ¹H NMR spektrumban 1,96 ppm-nél megjelenő acetamino-metilcsoport szingulettje, illetve a 2,08 ppm kémiai eltolódású acetoxi-metilcsoport szingulettje, továbbá a 16a-NH kiszélesedett szingulettje. A ¹³C NMR spektrum megerősítette ezt a megállapítást, 21,0 ppm és 23,3 ppm kémiai eltolódással mutatkozott a két acetil-metilcsoport szénatomja, illetve 170,3 és 171,5 ppm-nél a karbonil szénatomok. Mivel mind a 16a-N, mind a 17-O atomok acetileződtek ezért a 2'-metil-5',6'-dihidro-4'*H*-1',3'-oxazin-származék volt a rendkívül bomlékony vegyület [189].

3.3. Szteroid dimerek szintézise

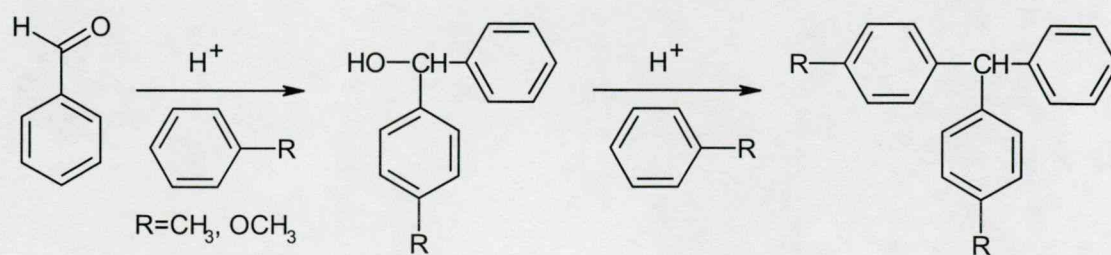
Az előző fejezetben leírtak alapján, a *Schmidt* reakció kísérleti körülményei között lehetőség nyílt a 16 β -azidometil-3-metoxi-ösztro-1,3,5(10)-trién-17 β -olból (**13a**) gyűrűzárási reakcióval a szteránváz D-gyűrűjéhez 16 β ,17 β -helyzetben kondenzált 2'-szubsztituált-5',6'-dihidro-4'*H*-1',3'-oxazin-származékok (**20a-o**) előállítására. Megvalósítottuk továbbá a másik *cisz*-izomer, a 16 α -azidometil-3-metoxi-ösztro-1,3,5(10)-trién-17 α -ol (**16a**) gyűrűzárási reakcióját is, ahol a szteránváz D-gyűrűjéhez 16 α ,17 α -helyzetben kondenzált 2'-szubsztituált-5',6'-dihidro-4'*H*-1',3'-oxazin-származékokat (**22a-c**) és a 2'-szubsztituált-5',6'-dihidro-2'*H*-1',3'-oxazin-származékokat (**23a-c**) nyertük. Ez utóbbi vegyületek sztereoszelektív módon képződtek. A 16 β -azidometil-17 β -hidroxi- (**13a**) valamint a 16 α -azidometil-17 α -hidroxi-szteroidnál (**16a**) tapasztalt gyűrűzárási reakciót kiterjesztettük a *transz*-azidoalkohol-származékokra (**14a**, **15a**) is, jóllehet ezek gyűrűzárási készsége a

fennálló szterikus feszültség miatt jóval kisebb.. A reakciók kiindulási anyagát, a 16 β -azidometil-3-metoxi-ösztro-1,3,5(10)-trién-17 α -olt (**15a**) a 3-metoxi-16 β -toziloximetil-ösztro-1,3,5(10)-trién-17 α -olból (**3b**) kiindulva készítettük nátrium-aziddal végzett cserereakcióval. A *Schmidt*-típusú átalakítás reagensként *p*-NO₂-benzaldehydet, katalizátorként pedig BF₃·OEt₂-ot használtunk (27. ábra). A kiindulási vegyület (**15a**) 24 óra alatt fogyott el. Az átalakulás sokkal lassabban játszódott le, mint azt a *cisz*-1,3-azidoalkohol-izomereknél (**13a**, **16a**) tapasztaltuk és gyűrűzáródott termék nem keletkezett. Főtermékként egy új típusú vegyületet (**25**) izoláltunk, amelynek szerkezetét FAB-MS és NMR spektrumokkal igazoltuk. A tömegspektrumban *m/z*=815 érték adódott, amely egy *p*-NO₂-benzilidén egységgel összekapcsolt dimer ösztro-származék összegképletéből (C₄₇H₅₇N₇O₆) számolt molekulatömegnek felelt meg. A termék ¹H NMR spektrumában az A-gyűrű aromás, 2-es protonjának jele eltűnt, és egységnyi intenzitással jelentkezett egy szingulett jel 6,17 ppm kémiai eltolódással. A spektrum aromás tartományában megtalálhatók az A-gyűrűre jellemző különálló jelek (a tetraszubsztituáltság miatt 2 db), valamint a 2-es szénatomhoz kapcsolódó új aromás gyűrű kétszeres intenzitású dublettjei 7,19 és 8,06 ppm kémiai eltolódással, ami a *p*-diszubsztituáltságra utal. A dimer szerkezet miatt néhány proton jele megduplázódott: például a 18-H₃ és 18'-H₃ 0,73 és 0,75 ppm-nél, vagy a 3-OCH₃ és 3'-OCH₃ 3,65 és 3,67 ppm-nél találhatók. A ¹³C NMR spektrumban egyrészt a C-2 szénatom diamágneses eltolódása és rendűségnövekedése, másrészt a trifenil-metil szénatom 43,3 ppm kémiai eltolódású jele, valamint további hat szénatom jelének az aromás tartományban 123,1-146,0 ppm közötti megjelenése, továbbá több szénjel megduplázódása bizonyítja, hogy két monomer egység kapcsolódott össze a C-2-es pozícióban *p*-NO₂-benzilidén csoporton keresztül. A C-2a trifenil-metil szénatom kémiai eltolódásának azonosítását ¹H-¹³C-korrelációs spektrumból végeztük. Ebből egyértelműen meghatároztuk, hogy a 6,17 ppm-nél mutatózó trifenil-metil proton a 43,3 ppm-es szén jellel korrelál. A keletkezett dimer 1,3-azidoalkohol csoportja nem záródott dihidrooxazin gyűrűvé, mivel a *transz* térállású (16 β ,17 α) funkciós csoportok térben távol helyezkednek el egymástól.

A dimer termék képződése *Friedel-Crafts*-típusú alkilezési folyamattal magyarázható. A trifenilmetán, amely a szubsztituált benzol és benzaldehyd reakciójának terméke csak szupersavak jelenlétében keletkezett, ahol az *O,O*-diprotonált benzaldehyd az elektrofil támadó [190] (28. ábra). Ugyanebben a reakcióban a trifenilmetán feltehetően csak egy korai

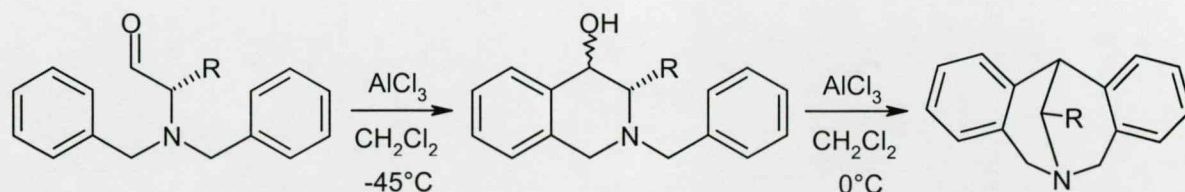


27. ábra



28. ábra

közttermék volt, amennyiben trifluormetán-szulfonsavat használtak katalizátorként [191]. Ehhez hasonló intramolekuláris reakcióban állítottak elő dihidro-metano-dibenzoazocinokat *N,N*-dibenzil- α -aminoalkil-aldehidekből AlCl_3 -dal. A tetrahidro-izokinolin szerkezetű racém köztterméket csak alacsony hőmérsékleten (-45°C) lehetett izolálni. Magasabb hőmérsékleten azonban csak a kétszeres *Friedel-Crafts* reakció termékét kapták jó nyeredékkal [192] (29. ábra). Az általunk tapasztalt dimerizáció azonban enyhe kísérleti



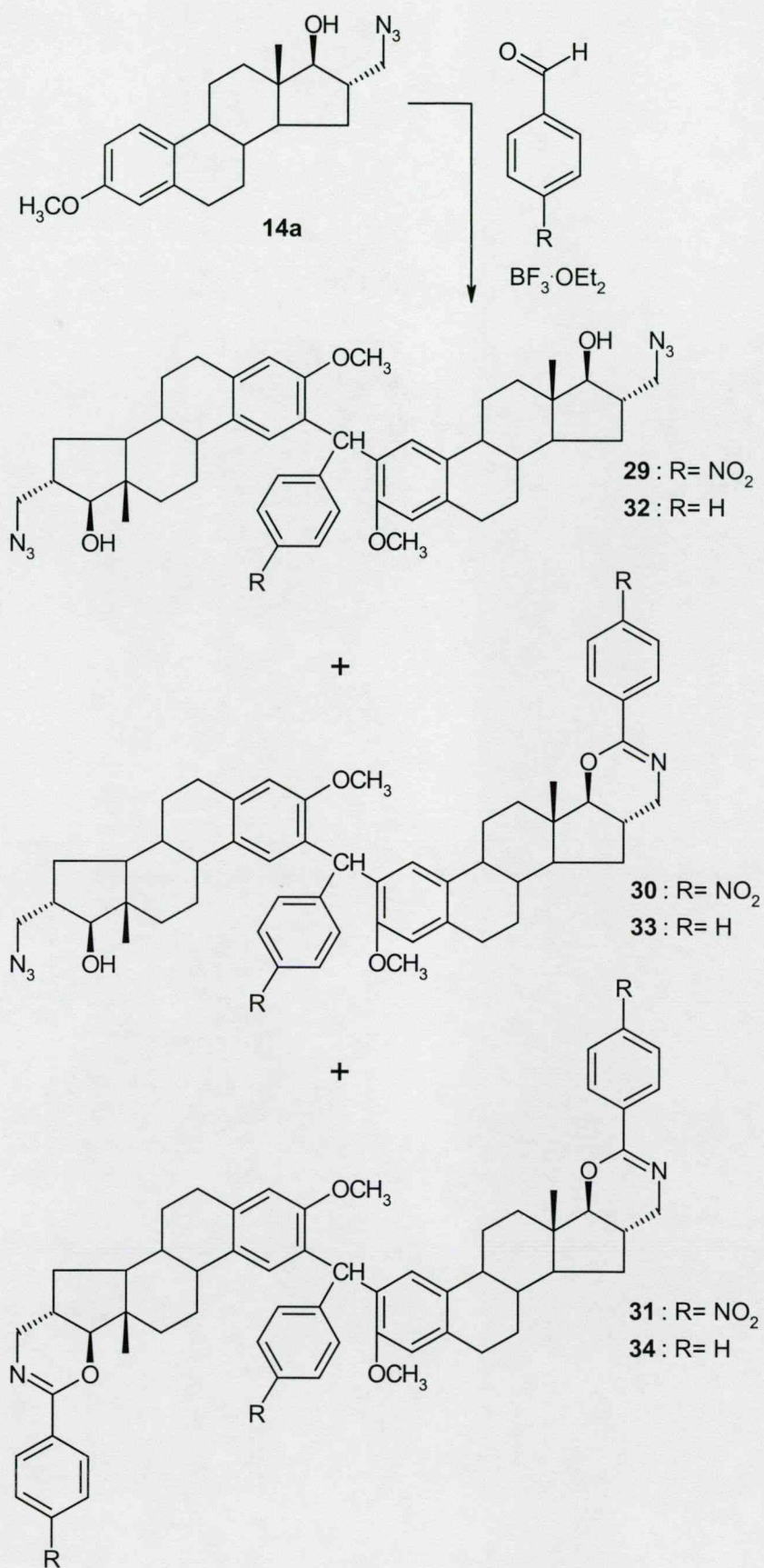
29. ábra

körülmények között ment végbe szobahőmérsékleten és gyenge *Lewis* sav, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ jelenlétében. Ehhez hasonló, enyhe körülmények között sikertelen volt a toluol acetofenonnal való alkilezése redukív *Friedel-Crafts* reakcióban [193].

A **15a** számú *transz* azido-alkohol-származékot reagáltattuk az előzővel azonos körülmények között a kevésbé elektrofil benzaldehiddel és acetaldehiddel is (27. ábra). A *p*- NO_2 -benzaldehiddel végrehajtott reakcióhoz hasonlóan mindkét esetben olyan szimmetrikus dimer szteroidok keletkeztek, melyek D- és D'-gyűrűjei nem hordoznak kondenzált dihidrooxazin heterociklust (**26**, **27**). A **27**-es vegyület szerkezetét nehéz kezelhetősége miatt kerülő úton bizonyítottuk. A nyerstermék acetilezését követően már egy könnyen kezelhető vegyületet kaptunk (**28**), amely egy bisz-*O*-acetilezett-származék volt. Ez annyit jelent, hogy a **27**-es vegyület nem tartalmazott dihidrooxazin gyűrűt, mivel csak a 17- és 17'-OH csoportok acetileződtek és az azidocsoportok változatlanul maradtak. Ennek további bizonyítékai, hogy a **28**-as termék FAB-MS spektrumában $m/z=793$ adódott, amely megfelel a $\text{C}_{46}\text{H}_{60}\text{N}_6\text{O}_6$ összegképletből számolt dimer molekulatömegének. A ^1H NMR spektrumban 2×3 -egységnyi intenzitású, 2,06 és 2,08 ppm kémiai eltolódású szingulettek jelentek meg, amelyek a 17- és 17'-acetoxi-metilcsoportokhoz rendelhetőek. A ^{13}C NMR spektrum is megerősítette ezt a szerkezetet: 20,5 és 21,1 ppm kémiai eltolódásnál voltak a két monomer egység egy-egy acetyl-metilcsoport szénatomjainak jelei, illetve 170,5 és 170,6 ppm-nél a karbonil szénjelek. A *Friedel-Crafts* alkilezési reakcióval értelmezett dimerképződés tehát

alifás aldehiddel is végbement az általunk alkalmazott enyhe kísérleti körülmények között. Ezzel szemben az irodalomban közölt eredmények alapján az alifás hexanal nem alkilálta a benzolt az InCl_3 katalizált redukzív *Friedel-Crafts* reakcióban [193].

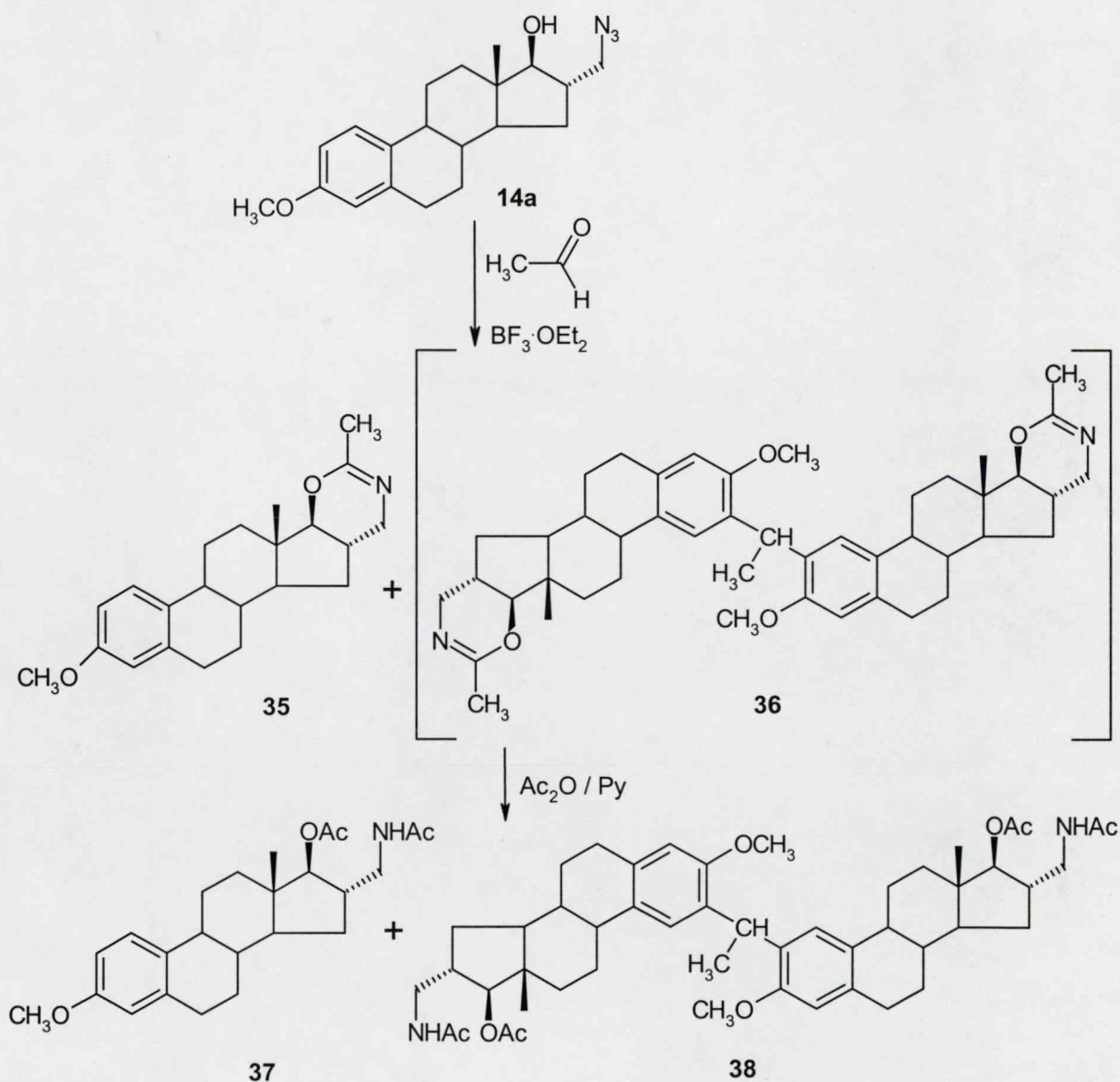
A másik *transz* izomer, a 16 α -azidometil-3-metoxi-ösztro-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (14a) esetén *p*-NO₂-benzaldehyddel BF₃·OEt₂ katalizátor jelenlétében a 24 órás reakcióidő elteltével három terméket izoláltunk (30. ábra). A *Friedel-Crafts*-típusú reakcióval értelmezett dimer szteroid képződés mellett a *Schmidt* reakcióval magyarázható gyűrűzáródási folyamat is végbement, így két szimmetrikus és egy aszimmetrikus felépítésű dimer vegyület képződött. Az egyik szimmetrikus dimer mindkét monomer egységén 1,3-azidoalkohol-csoport kapcsolódik a D-gyűrűkhöz (29), míg a másik esetben 5,6-dihidro-4*H*-1,3-oxazin heterociklus (31). Az aszimmetrikus dimer az előző kettő hibridje, ahol az egyik azidoalkohol egység dihidrooxazin gyűrűvé alakult, a másik monomer rész pedig változatlanul maradt (30). A vegyületek tömegspektrumában az összegképletekből számított molekulatömegnek megfelelő értékeket kaptuk (29: C₄₇H₅₇N₇O₆, $m/z=816$; 30: C₅₄H₆₀N₆O₈, $m/z=921$; 31: C₆₁H₆₃N₅O₁₀, $m/z=1026$). A ¹H NMR spektrumokban a vegyületek dimer szerkezetét bizonyító jeleken kívül az újonnan beépült aromás gyűrűk proton jelei is megfeleltek a feltételezett szerkezeteknek. A 29-es vegyület esetén az ösztroánváz 2×2 aromás proton jelein kívül (1-H, 1'-H; 4-H, 4'-H) a monomer egységeket összekapcsoló benzilidén-csoport aromás protonjainak dublettjei 7,18 és 8,06 ppm kémiai eltolódásúak voltak. A 30-as aszimmetrikus dimer esetén ezeken kívül a D-gyűrűhöz kondenzált dihidrooxazin 2-es szénatomjához kapcsolódó *p*-NO₂-fenilcsoport négy protonjának két dublettjét 8,09 és 8,21 ppm-nél láttuk. A 31-es biszteroid esetén további aromás protonok jelentek meg, amelyek a D'-gyűrűhöz anellált dihidrooxazin heterociklus 2-es pozíciójához kapcsolódó *p*-NO₂-fenilcsoport négy protonjának jelei voltak. Ennek megfelelően a 7,22-8,20 ppm tartományban tizenkét aromás proton jelet azonosítottunk az A- és A'-gyűrűkhöz rendelhető négy proton szingulettjein kívül. A ¹³C NMR spektrumokban a dimer jellegre utaló jelek mellett a 30-as vegyület esetén 123,1 és 153,3 ppm között a dihidrooxazin 2-es szénatomjához kapcsolódó *p*-NO₂-fenilcsoport hat szénjele mutatkozott, valamint 154,4 ppm kémiai eltolódással a dihidrooxazin gyűrű 2-es szénatomja. A 31-es számú dimernél az aromás tartományban a tizenkét újabb szénatom jele, és 154,3 ppm-nél két O-C=N szénjel bizonyítja a két 2-(*p*-szubsztituált-fenil)-dihidrooxazin gyűrű jelenlétét. Az aszimmetrikus dimer (30) C-2a benzil szénatomja királis, azonban a reakcióelegy kromatografálásával az epimereket – feltéve hogy mindkettő



30. ábra

keletkezett – nem volt elkülöníthető. Továbbá a ^1H NMR spektrumban nem jelentkezett külön a két epimer 2a-H jele. A pontos térszerkezet megállapítása érdekében próbáltunk röntgendiffrakciós vizsgálathoz egykristályt előállítani, sikertelenül. Az irodalomban több helyen utaltak már a biszteroidok kristályosítási nehézségeire [152,163].

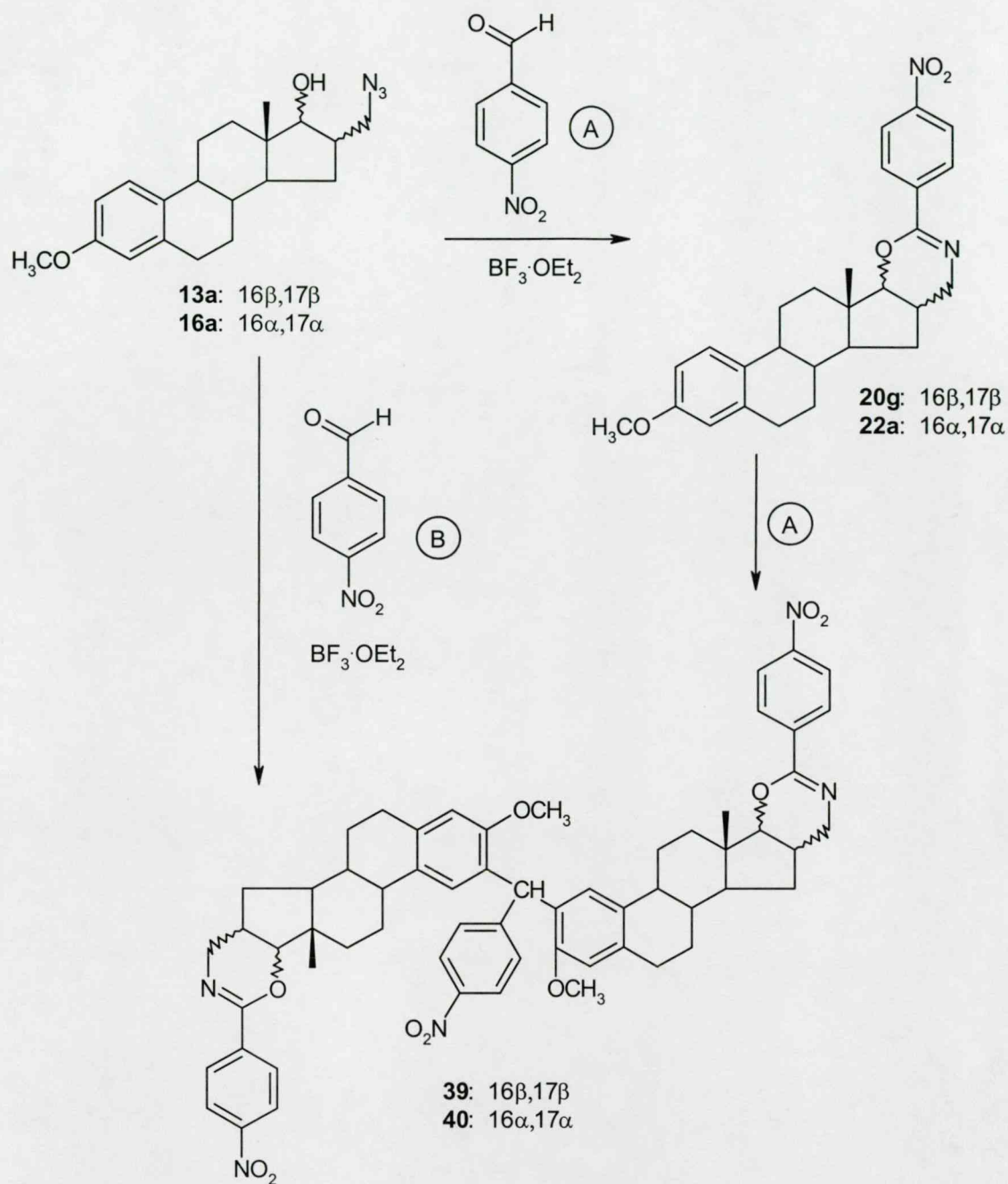
A 16α -azidometil-3-metoxi-ösztro-1,3,5(10)-trién-17 β -olt (**14a**) az előzőekkel azonos körülmények között benzaldehiddel is reagáltattuk, és a fentiekkel analóg termékeket izoláltuk (**32-34**) (30. ábra). A még kevésbé elektrofil acetaldehid esetén egy nehezen kezelhető dimer szteroid keletkezett (**36**), amelynek szerkezetét a $16\beta,17\alpha$ -transz izomerhez (**15a**) hasonlóan az acetilezett termék (**38**) segítségével bizonyítottuk (31. ábra). A **15a**



31. ábra

izomerrel ellentétben csak olyan dimer keletkezett, amelyben mindkét monomer egység D-gyűrűjéhez dihidrooxazin heterociklus volt kondenzálva. Vagyis, sztereokémiai okok miatt a két diasztereomer *transz* azidoalkohol-származék eltérően viselkedik a D-gyűrű funkciós csoportjait érintő *Schmidt* reakcióban. További eltérés a két *transz* izomer viselkedésében, hogy azonos körülmények között a 16 α ,17 β -izomerből (14a) egy kondenzált dihidrooxazint tartalmazó monomer származék (35) is keletkezett. Ez utóbbi vegyületből a nyerstermék acetilezésével egy 16 α -acetaminometil-17 β -acetoxi-származék (37) képződött, alátámasztva, hogy a 35-ös monomer dihidrooxazin heterociklust hordozott.

Az eddigiekben leírtak alapján a *cisz*-azidoalkohol izomerek (13a, 16a) alifás és aromás aldehidekkel, rövid idő alatt 2'-szubsztituált-5',6'-dihidro-4'*H*-1',3'-oxazin-származékokat (20a-o, 22a-c), illetve a 16 α ,17 α izomer esetén 2'-szubsztituált-5',6'-dihidro-2'*H*-1',3'-oxazin-származékokat (23a-c) is eredményeztek. Ezen vegyületek képződése a *Schmidt* reakcióval jól értelmezhető. A *transz*-azidoalkohol izomereknél (14a, 15a) tapasztalt dimerképződés miatt megvizsgáltuk, hogy a *cisz* izomerek aromás A-gyűrűje is alkileződik-e, majd képződik-e dimer származék. Ehhez a 13a és a 16a diasztereomerek, valamint az előző kísérletek legelektrofilabb aldehidje, a *p*-NO₂-benzaldehyd reakcióját vizsgáltuk különböző körülmények között. A *p*-NO₂-benzaldehyd és a BF₃·OEt₂ katalizátor mennyiségét növelve a kondenzált dihidrooxazin gyűrűt tartalmazó 20g és 22a monomerek képződtek magas hozammal, viszont dimer szerkezetű termékek nem keletkeztek (1. táblázat, 32. ábra). A reakcióidőt 1-ről 24 órára növelve azonban monomer származék már nem volt a reakcióelegyben, kizárólag a 39 és 40 dimerek képződtek jó nyeredéssel. A D-gyűrűhöz kondenzált dihidrooxazin-származékokat (20g, 22a) szintén reagáltattuk *p*-NO₂-benzaldehyddel. Így az aromás A-gyűrű alkilezhetőségét és a dimerizációra való hajlamot tudtuk vizsgálni a D-gyűrű funkciós csoportjain végbemenő reakció kizárásával. Ebben az esetben is 24 óra alatt dimerizálódott mindkét kiindulási izomer teljes mennyisége (32. ábra). Ez egyrészt bizonyította, hogy a *Schmidt* típusú gyűrűzáródási reakció sebessége nagyobb, mint a *Friedel-Crafts* alkilezési reakció sebessége, másrészt az alkilezési és dimerizációs folyamatot nem befolyásolja a D-gyűrű szubsztituáltsága. Ezen megállapítás további bizonyítására a 17-hidroxil funkciót acetileztük mind a négy azidoalkohol izomer (13a-16a) esetén (33. ábra), amellyel a *Schmidt* reakció lehetőségét kizártuk. A 16-azidometil,17-acetoxi-származékok (13b-16b) előállítása piridines közegben, ecetsavanhidriddel történt. Az azidoacetát-származékok *p*-NO₂-benzaldehyddel BF₃·OEt₂ jelenlétében, 24 óra alatt, jó hozammal alakultak át a megfelelő dimereket (41-44) szolgáltatva (33. ábra).

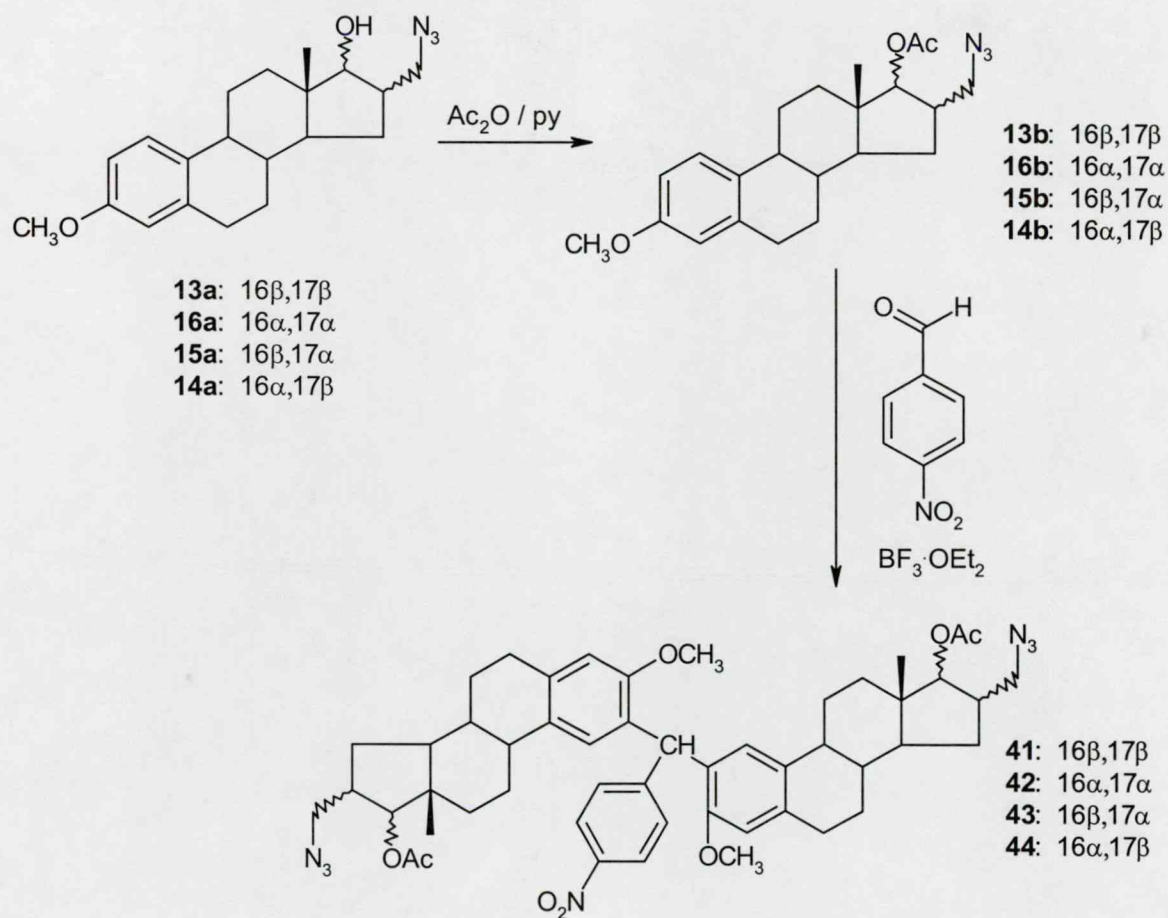


32. ábra

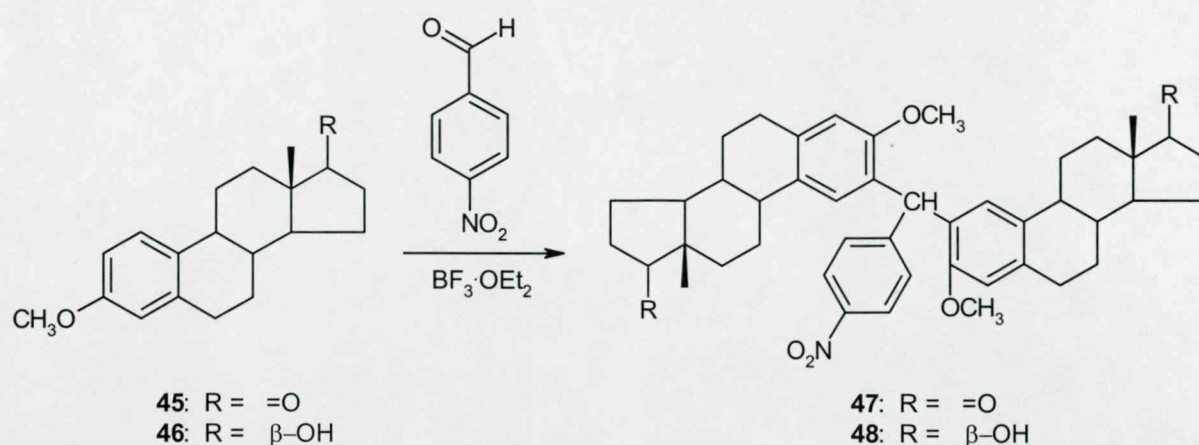
Végül a vizsgált diasztereomerek D-gyűrűn azidometil funkciót nem tartalmazó származékait, a 3-metoxi-ösztren-1,3,5(10)-trién-17-ont (**45**) és a 3-metoxi-ösztren-1,3,5(10)-trién-17 β -olt (**46**) reagáltattuk $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ katalízis mellett *p*-NO₂-benzaldehiddel. Mindkét vegyület A-gyűrűje alkileződött, és jó nyeredékkal dimer szteroidot eredményezett (**47**, **48**) (34. ábra).

reakció- út	kiindulási anyag száma	[mmol]	$p\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$ [mmol]	$\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ [mmol]	reakció- idő [h]	(termék) hozam [%]
Ⓐ	13a	1	1,1	2	1	(20g) 92 (39) 0
Ⓐ	13a	1	2,2	4	1	(20g) 94 (39) 0
Ⓐ	13a	1	2,2	4	24	(20g) 0 (39) 83
Ⓑ	20g	1	1,1	2	24	(20g) 0 (39) 85
Ⓐ	16a	1	1,1	2	1	(22a) 72 (40) 0
Ⓐ	16a	1	2,2	4	1	(22a) 74 (40) 0
Ⓐ	16a	1	2,2	4	24	(22a) 0 (40) 55
Ⓑ	22a	1	1,1	2	24	(22a) 0 (40) 84

1. táblázat



33. ábra

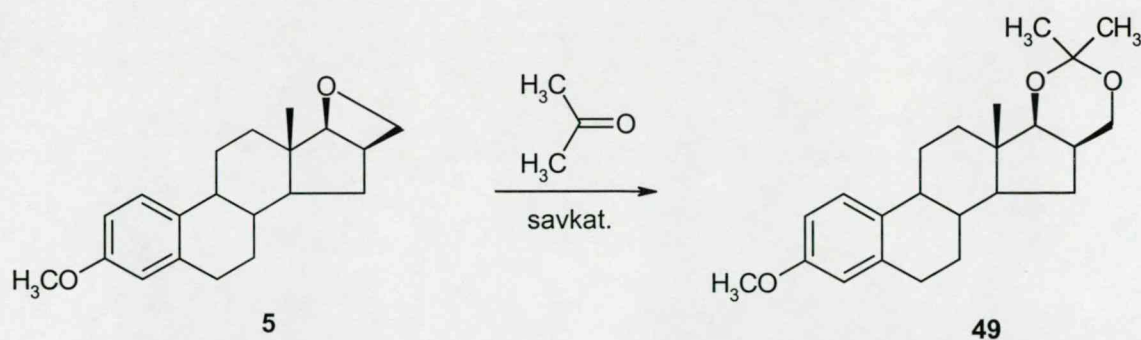


34. ábra

A vegyületek tömegspektrumában az összegképletekből számított molekulatömegnek megfelelő értékeket kaptuk (**47**: $C_{45}H_{51}NO_6$, $m/z=702$; **48**: $C_{45}H_{55}NO_6$, $m/z=706$). A 1H és ^{13}C NMR spektrumokban a vegyületek dimer szerkezetét bizonyító jelek megfelelnek a feltételezett szerkezeteket.

3.4. A szteroid oxetánok átalakítása 1,3-dioxán-származékokká

Az ösztránváz D-gyűrűjéhez kondenzált további heterociklusos származékok előállítása céljából vizsgáltuk a szteroid oxetánok és karbonil vegyületek reakcióit. Az irodalomból ismert, hogy az egyszerű oxetánok sav hatására könnyen polimerizálódnak [112]. A többszörösen szubsztituált oxetánok ezzel szemben készségesen vesznek részt egyéb átalakulásokban [194]. Átalakításainkat elsőként a $17\beta,16\beta$ -epoximetilén-3-metoxi-ösztetra-1,3,5(10)-triénből (**5**) kiindulva végeztük. Az acetonnal történő gyűrűbővülési reakció tanulmányozása során azt tapasztaltuk, hogy a szteroid oxetán (**5**) acetonban oldva mind Lewis, mind Brønsted sav hatására készségesen reagál, és főtermékként gyűrűs acetonidot (**49**) ad (35. ábra). Melléktermékként egy Wagner-Meerwein-átrendeződéssel értelmezett termék (**10**), és 16β -hidroximetil-3-metoxi-ösztetra-1,3,5(10)-trién- 17β -ol (**1a**) keletkezett (2. táblázat). Ezek mennyisége azonban erősen függött a katalizátor minőségétől, ezért először az optimális katalizátort választottuk ki. A gyűrűs éter (**5**) acetonos oldatához $0^\circ C$ -on adtuk az adott katalizátort, majd vékonyréteg- kromatográfiásan ellenőriztük a reakció előrehaladását.



35. ábra

A reakcióelegy feldolgozása után kapott mintákat nagynyomású folyadékkromatográfiás (HPLC) módszerrel analizáltuk. Az egyes komponenseket addíciós módszerrel, standard anyagok segítségével azonosítottuk. A komponensek anyagmennyiségeit az előzetesen felvett kalibrációs egyenesek segítségével a csúcs alatti területekből számítottuk. A 37. ábrán példaként a $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ katalizált reakcióelegy kromatogramja látható. Az egyes katalizátorok jelenlétében kapott termékeloszlásokat a 2. táblázat tartalmazza.

5	49	10	1a
katalizátor	P ₄₉ [%]	P ₁₀ [%]	P _{1a} [%]
$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	86	1	13
SnCl_4	60	3	37
AlCl_3	36	47	17
<i>p</i> -TsOH	47	2	51
CF_3COOH	77	-	23
$\text{H}_3\text{P}(\text{Mo}_3\text{O}_{10})_4$	63	2	36
$\text{H}_3\text{P}(\text{W}_3\text{O}_{10})_4$	66	1	32
$\text{H}_4\text{Si}(\text{Mo}_3\text{O}_{10})_4$	63	1	36
$\text{H}_4\text{Si}(\text{W}_3\text{O}_{10})_4$	61	2	37

2. táblázat

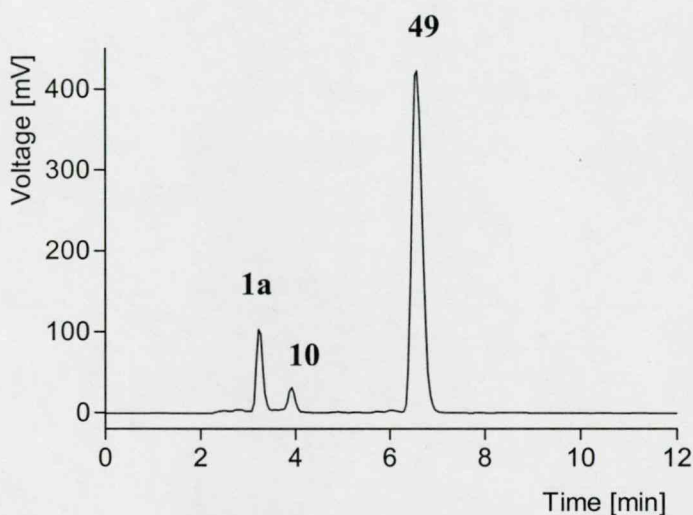
Ahol a hozamot a következő képlet alapján számoltunk:

$$P_B = \frac{n_{B,l}}{n_{A^o}} \times 100$$

ahol: P_Bb termék hozama [%]

$n_{B,l}$b termék anyagmennyisége

n_{A^o}kiindulási anyag anyagmennyisége



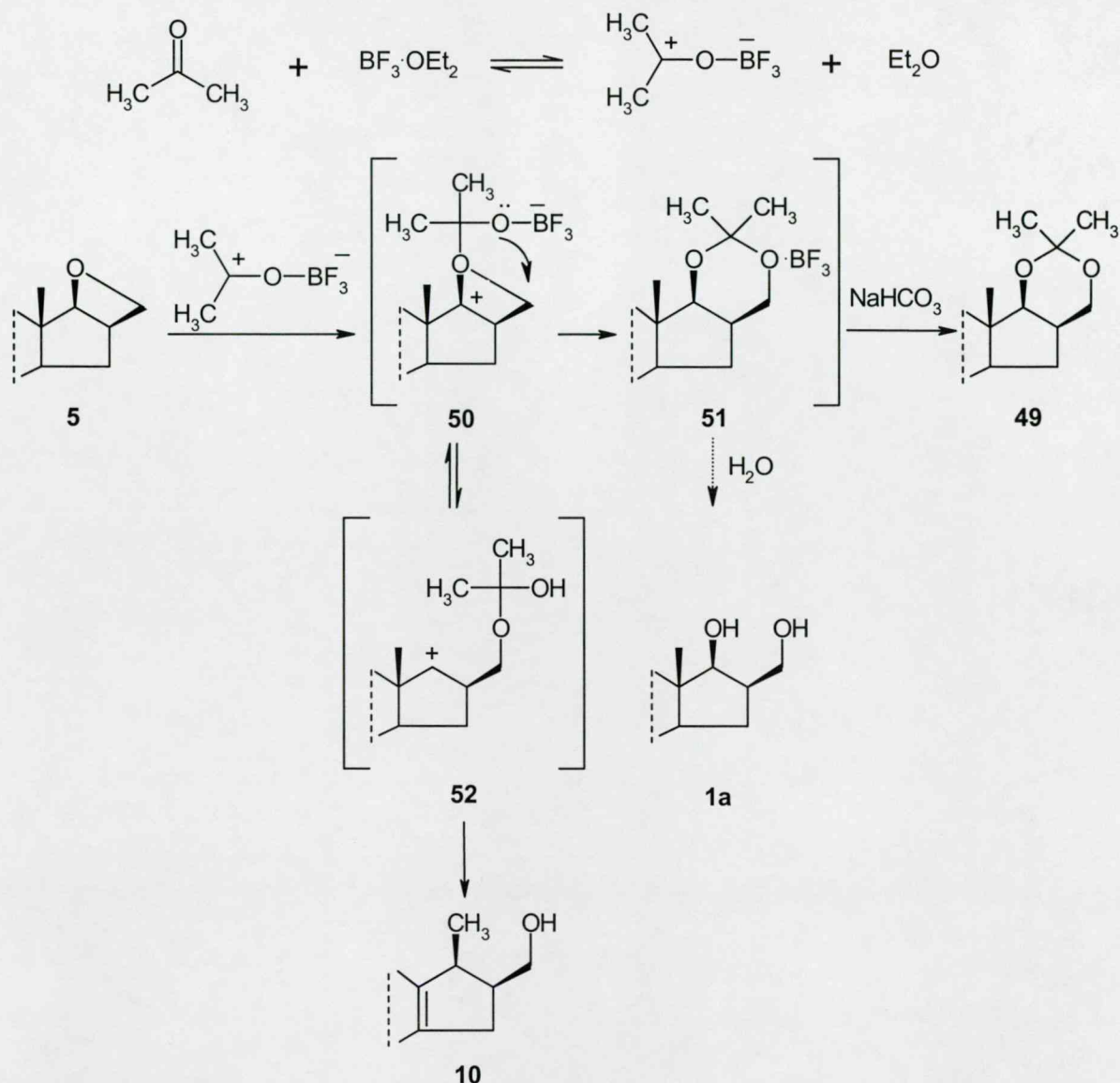
36. ábra

A táblázat adataiból kitűnik, hogy a *Lewis* sav $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ alkalmazásakor keletkezett a legkevesebb melléktermék (14%) az acetamid (86%) mellett. Az SnCl_4 jelenlétében a diol (**1a**), az AlCl_3 alkalmazásakor a diol (**1a**) és a *Wagner-Meerwein*-átrendeződött termék (**10**) is jelentős mennyiségben képződött. A *Brønsted* savak használatakor – beleértve a heteropolisavakat ($\text{H}_3\text{P}(\text{Mo}_3\text{O}_{10})_4$, $\text{H}_3\text{P}(\text{W}_3\text{O}_{10})_4$, $\text{H}_4\text{Si}(\text{Mo}_3\text{O}_{10})_4$, $\text{H}_4\text{Si}(\text{W}_3\text{O}_{10})_4$) is – szintén jelentős mennyiségű diol (**1a**) keletkezett másodlagos termékként. A *p*-TsOH esetén a diol hozama kiugró, 51%-os, ami azzal magyarázható, hogy a *p*-TsOH két mól kristályvizet tartalmaz, és ennek hatására a keletkező acetamid (**49**) a reakció során elbomlik. A szteroid oxetánból történő acetamidképzés legjobb katalizátora a $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ volt.

A reakció mechanizmusát a 37. ábra szemlélteti. Egy egyensúlyi reakcióban a BF_3 az acetamid oxigénatomjához koordinálódik, és az így keletkező komplex reagál a szteroid oxetánnal. A stabil *Lewis* sav-*Lewis* bázis komplex kialakulásának feltétele, hogy a *Lewis* sav LUMO pályája és a *Lewis* bázis HOMO pályája között kételektronos, két molekulapályás

kölcsönhatás alakuljon ki, amely legyőzi a sztérikus taszításokat. A HOMO-LUMO pályák átfedésekor felszabaduló energia és a sztérikus taszítás legyőzéséhez szükséges energia viszonya határozza meg a komplex szerkezetét és stabilitását. A térbeli gátlás növekedésével a komplex stabilitása csökken. Egyrészt ez az oka annak, hogy a BF_3 stabilabb komplexet képez az acetonnal mint a oxetánnal, hiszen ez utóbbi a szteránváz D-gyűrűjéhez kondenzált, ami igen nagy térgátlást eredményez. Másrészt a karbonil csoport HOMO pályájának energiája magasabb, mint az éter csoport HOMO pályájának energiája, így a HOMO-LUMO kölcsönhatás kedvezőbb az aceton esetén [195,196]. Az így polarizált aceton karbonil szénatomja az oxetángyűrű oxigénjéhez koordinálódva egy ambidens kationt hoz létre (50). A karbonil oxigén intramolekuláris támadása vezet a gyűrűbővült termék BF_3 komplexéhez (51), amelynek NaHCO_3 -os semlegesítésével kapjuk a gyűrűs ketált (49). Amennyiben a gyűrűs ambidens kation egyensúlyban van az oxetán-gyűrű felnyílásával keletkező karbokation formával (52), úgy az *Wagner-Meerwein*-átrendeződéssel stabilizálódik (10). Mivel a keletkezett acetamid savra érzékeny, ezért víz jelenlétében a reakcióelegyben diollá (1a) bomolhat.

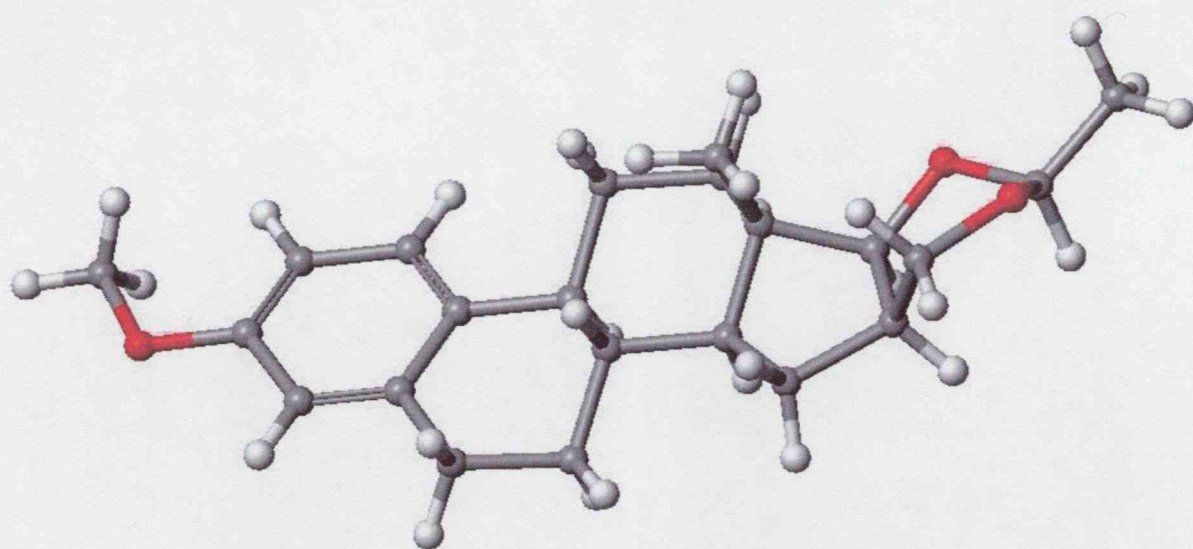
Az acetonnal végrehajtott gyűrűbővülési reakciót az egyszerű alifás aldehidekre is kiterjesztettük. Reagensként acetaldehidet használva egy újabb királításcentrum alakulhat ki a termékben, amely két epimer dioxán-származék megjelenését teszi lehetővé. A reakció vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálatakor két különböző mennyiségben képződő komponens megjelenését tapasztaltuk (3. táblázat), amelyeket oszlopkromatográfiás módszerrel válsztottunk el. Az epimer acetálok szerkezetét ^1H és ^{13}C NMR-spektrumaikkal igazoltuk. A heterociklusos gyűrű 2'-szénatomján lévő hidrogén jele 4,95 (53), illetve 4,98 ppm-nél (54) jelentkezett kvartettként. Az ugyanehhez a szénatomhoz kapcsolódó metilcsoport azonos csatolási állandójú (4,9, illetve 5,0 Hz) dublettjeinek kémiai eltolódása pedig 1,31 (53), illetve 1,32 ppm (54) volt. A kisebb mennyiségben keletkezett (54) epimer esetében a C-16a metilénjelek és a C-17-en lévő α térállású proton a 3,4-4,3 ppm tartományban jelentkeztek, míg a másik izomer (53) esetében ez a tartomány szűkebb, 3,6-3,9 ppm-ig terjed. A ^{13}C NMR-spektrumok szerint a nagyobb mennyiségben keletkezett izomer C-2' jelű acetál-szénatomjának jele 95,3, míg ugyanezen szénatom jele a másik izomer esetében 96,6 ppm-nél található. A két vegyület spektrumaiban mutatkozó különbségek nem tették lehetővé az acetál szénatom abszolút konfigurációjának meghatározását, ezért NOESY-spektrumokat is készítettünk, amelyek alkalmasak a molekulában az egyes atomok térbeli távolságának vizsgálatára. Ezeken a spektrumokon csak az egyik epimer (54) esetén adódott korrelációs jel



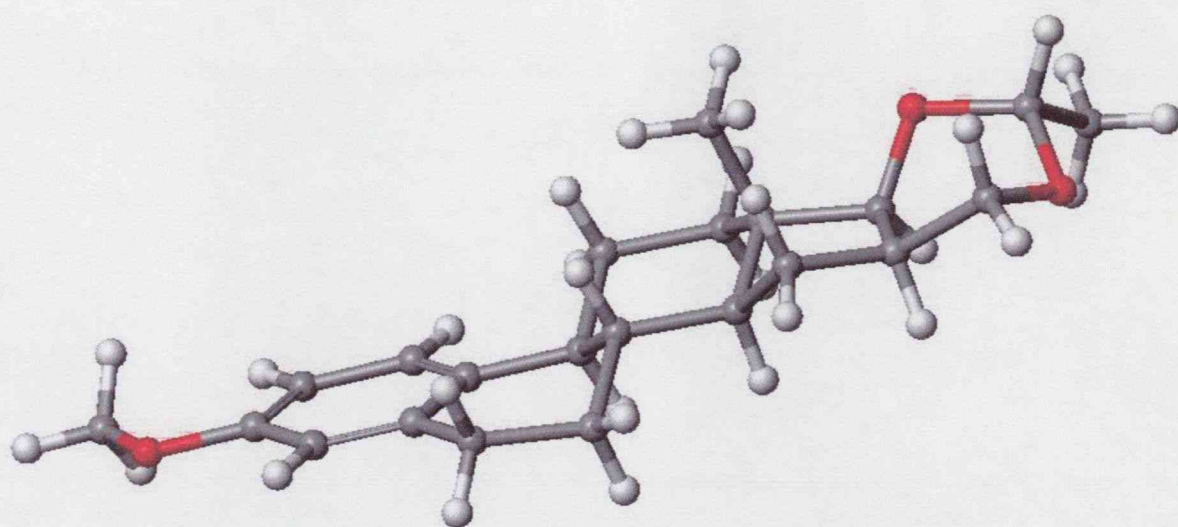
37. ábra

egyrészt a rögzített helyzetű 18-as metilcsoport protonjai és a 2'-proton között, másrészt a 2'-proton és a 16a-metiléncsoport egyik protonja között. A másik epimer (**53**) esetén ezek a korrelációs jelek nem voltak fellelhetők. Ezekből a tényekből kiindulva, a molekulamodellező programmal elkészített háromdimenziós szerkezeti ábrák (38. ábra) segítségével megállapítottuk, hogy a pozitív NOE jelenséget mutató epimer, C-2' acetál szénatomjának abszolút konfigurációja R, míg a másik, korrelációs jelet nem adó epimer C-2' acetál szénatomjának abszolút konfigurációja S.

A termékelegyenben a kevésbé poláris komponens (**53**) termékbeli koncentrációját nagyobbak találtuk, mint az enyhén polárisabb anyagét (**54**). Az acetonnal végrehajtott



53

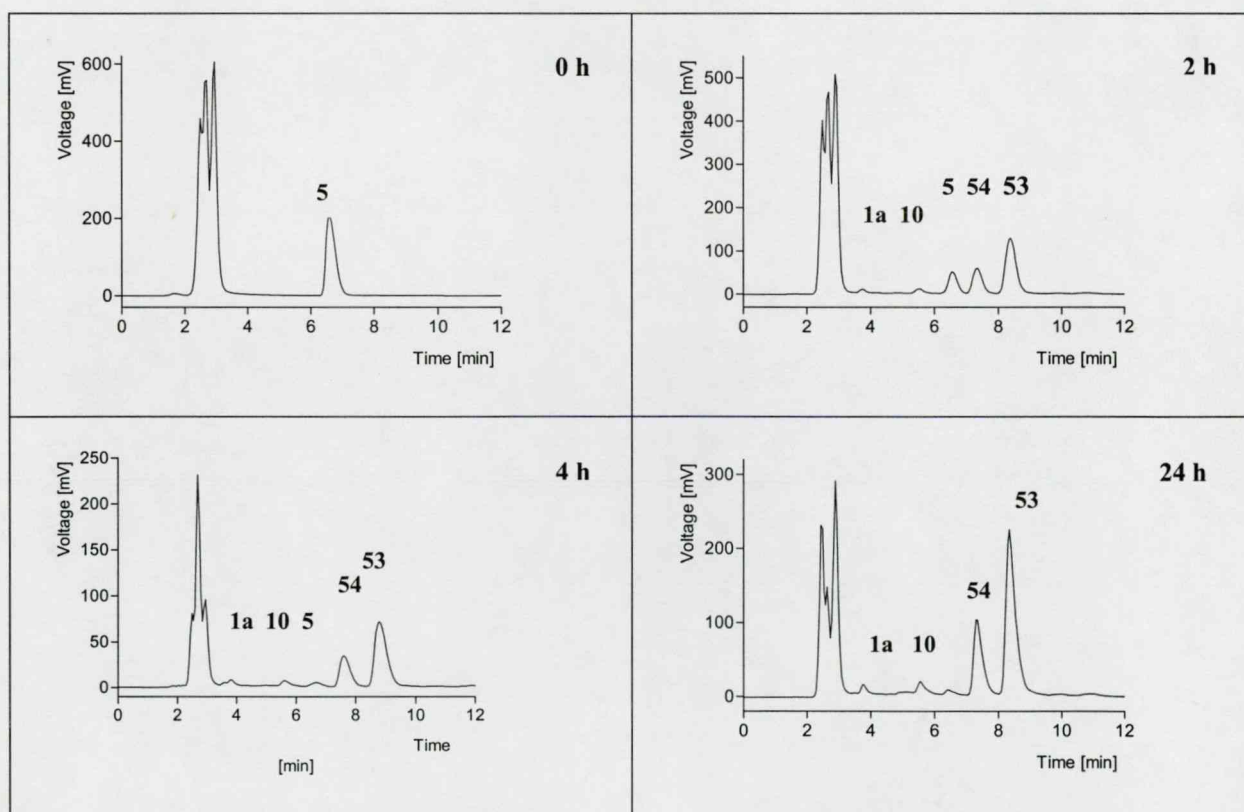


54

38. ábra

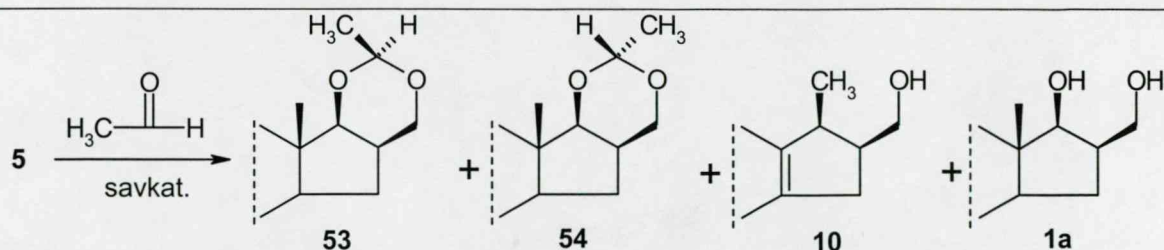
kísérlethez hasonlóan megvizsgáltunk néhány savas katalizátort, hogy azok jellege hogyan befolyásolja a két epimer termék és a melléktermékek képződésének arányát. Ehhez a gyűrűbővülési reakcióelegyekből meghatározott időnként mintát vettünk, és NaOH-dal történő semlegesítés után HPLC-vel analizáltuk azokat (39. ábra). A reakciótermékek az alkalmazott kromatográfiás körülmények között elválaszthatók voltak, így követhettük a reakciók előrehaladtát és mérhettük a termékek mennyiségének arányát (3. táblázat). A táblázat adataiból kitűnik, hogy a vizsgált savak közül a $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ a leghatékonyabb, mivel a gyűrűs acetál (**53**, **54**) 92%-os hozammal képződött. A *p*-TsOH jelenlétében nagy mennyiségű diolt (**1a**) azonosítottunk a termékelegyen, amely az elsődleges reakciótermékek (**53**, **54**) és a *p*-TsOH kristályvíz-tartalmának reakciójával képződhetett. A Brønsted típusú heteropolisavak ugyanakkor igen jó hozammal adták a gyűrűs acetálokat.

Mivel az acetálokat savkatalízissal állítottuk elő, ezért fontos kérdés volt az acetálok savas közegben végbemenő izomerizációjának vizsgálata. A jelenség a gyűrű-lánc tautóméria sorába tartozik [197,198]. Az izomerizáció azzal értelmezhető, hogy a gyűrűs acetál bázikusabb oxigénatomja protonálódik, illetve Lewis savhoz koordinálódik majd a nyílt



39. ábra

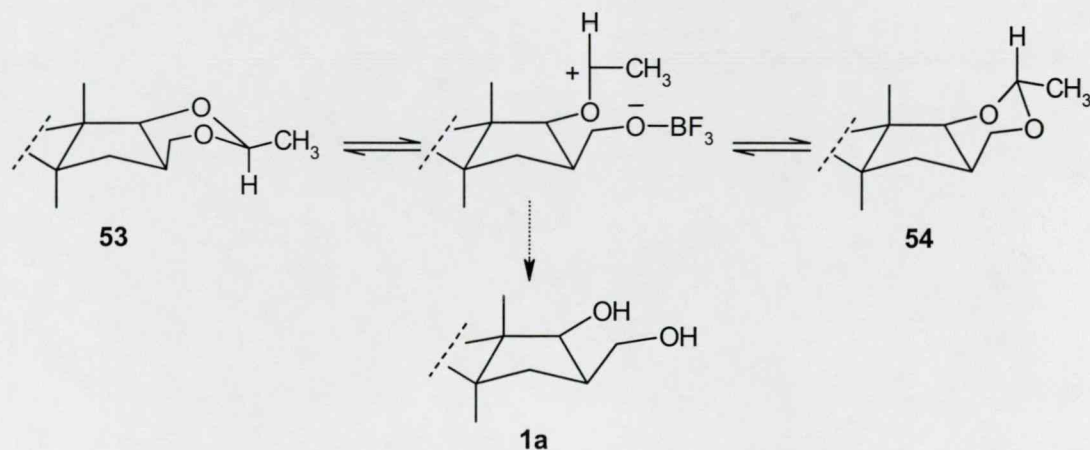




katalizátor	P ₅₃₊₅₄ [%]	izomerarány (S:R) ^{CH₂Cl₂}	P ₁₀ [%]	P _{1a} [%]
BF ₃ ·OEt ₂	92	2,6 : 1	4	4
SnCl ₄	81	2,6 : 1	3	16
<i>p</i> -TsOH	66	2,5 : 1	1	33
H ₃ P(Mo ₃ O ₁₀) ₄	89	2,5 : 1	6	5
H ₃ P(W ₃ O ₁₀) ₄	89	2,5 : 1	5	6
H ₄ Si(Mo ₃ O ₁₀) ₄	88	2,7 : 1	10	2
H ₄ Si(W ₃ O ₁₀) ₄	90	2,9 : 1	2	8

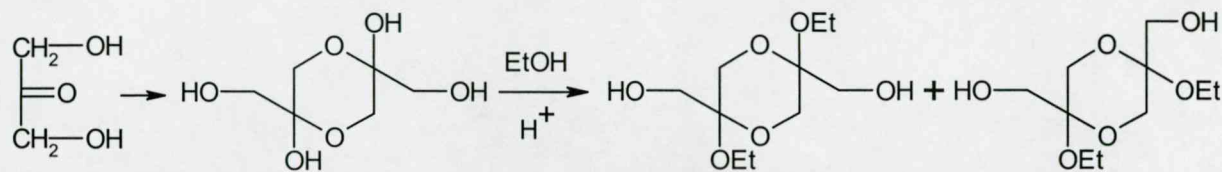
3. táblázat

formán keresztül ismét gyűrűvé záródik. A folyamat az acetál szénatom konfigurációjának változásával jár (40. ábra). A közelmúltban Wong és munkatársai hasonló típusú izomerizációt írtak le [199]. Azt tapasztalták, hogy a *cis*-2,5-dietoxi-2,5-bisz(hidroximetil)-1,4-dioxán savanyú közegben egyensúlyban van a megfelelő *transz* izomerrel. Az általuk vizsgált vegyületek a dihidroxi-aceton dimerizációjával keletkezett ciklofélacetál etil-alkohollal képzett teljes acetáljai, melyek közel azonos mennyiségben keletkeztek (41. ábra). A szerzők azt találták, hogy a *transz* izomer székes konformációban, míg a *cis* izomer csavart-

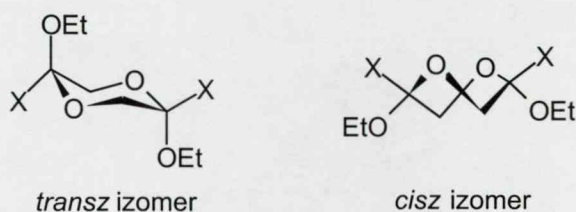


40. ábra

kád konformációban stabil (42. ábra). Röntgendiffrakciós vizsgálatokkal, illetve molekulapálya számításokkal tanulmányozták az 1,4-dioxán-származékok *cisz* izomerjének szokatlan stabilitását. Megállapították, hogy a szék és csavart kád konformációk



41. ábra



42. ábra

szabadenergia különbsége 31,6 kJ/mol. A *cisz* izomer esetén erősebb az anomer effektus [200], mint a *transz* izomerben, továbbá a *transz* 2,5-dietoxi-1,4-dioxánban előnytelen szterikus taszítás lép fel az etoxi csoportok és az axiális hidrogénatomok között. Az említett két tényező kompenzálja a konformációs energiáik közötti különbséget, és ezzel magyarázható, hogy az acetálozási reakció során a két izomer közel azonos mennyiségben képződött. A tiszta *transz* izomert elválasztva vizsgálták a sav hatására bekövetkező izomerizációját, amely HPLC-méréssel jól követhető volt.

A 40. ábrán vázolt folyamat igazolására a gyűrűs acetálokat (53, 54) oszlopkromatográfiásan szétválasztottuk. Az egyes izomerek CHCl₃-os oldatához BF₃·OEt₂-ot adtunk 25°C-on, majd a reakcióelegyből rövid időközönként vett mintákban az átalakulást NaOH-oldat hozzáadásával leállítottuk. Az egyes minták összetételét HPLC-s módszerrel határoztuk meg (43. ábra). Azt tapasztaltuk, hogy a 2'S konfigurációjú vegyület (53) az idő előrehaladtával részlegesen a 2'R konfigurációjú vegyületté (54) alakult át. Mellékreakcióként a közttermékből a feldolgozás során keletkező diolt (1a) is detektáltuk (40. ábra). A 44. ábra a 53 epimer mennyiségének csökkenését és a 54 epimer, illetve a diol (1a) mennyiségének növekedését ábrázolja 0,01 és 0,005 mM BF₃·OEt₂ koncentráció mellett.

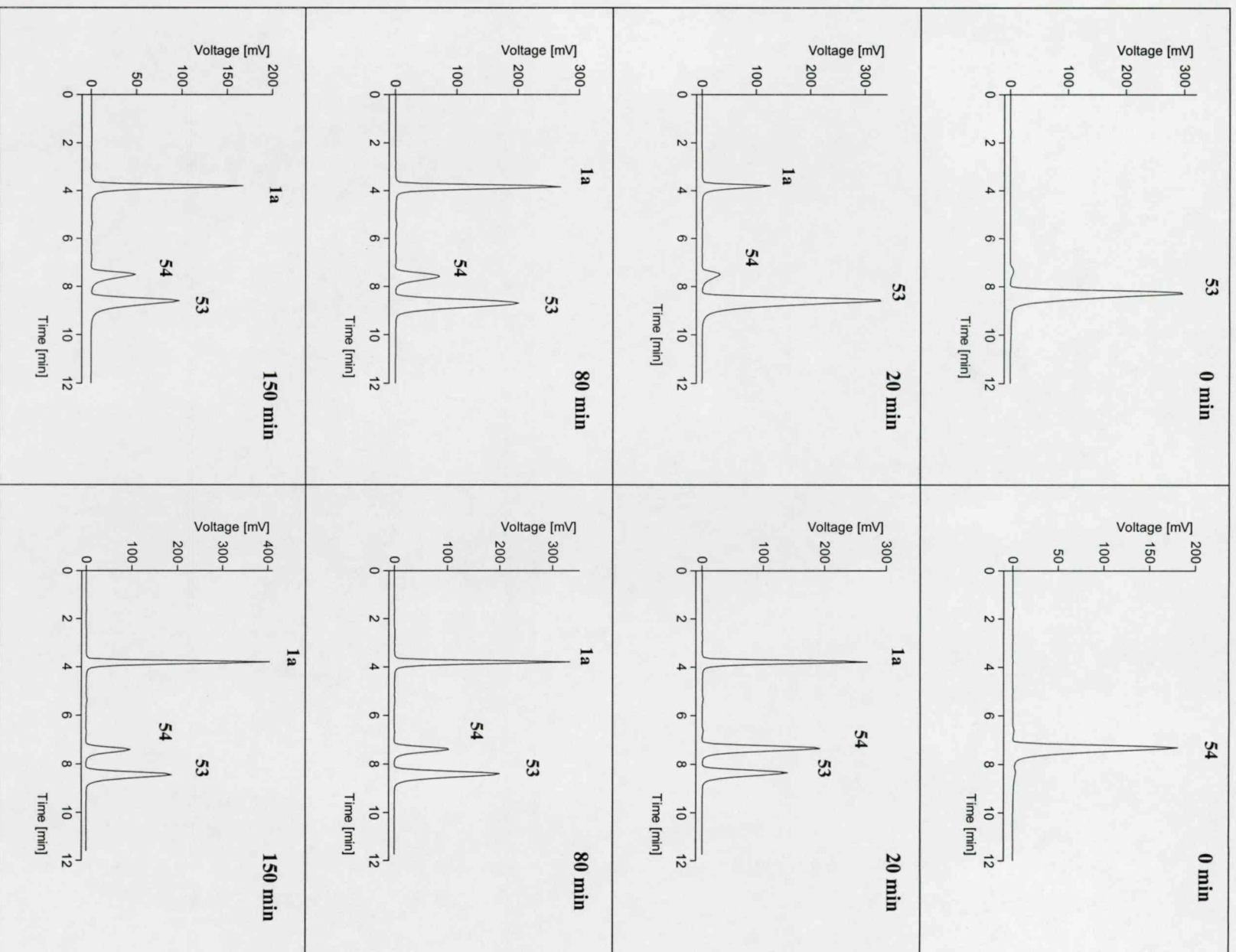
Az átalakulás sebessége nő a katalizátor mennyiségének növelésével, hiszen az izomerizációs reakció 0,01 mM $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ jelenlétében 100 perc alatt, 0,005 mM $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ jelenlétében 240 perc alatt került egyensúlyba. A különböző időpontokban számolt S:R izomerarányt a 45. ábra szemlélteti. A 2'R konfigurációjú vegyületből kiindulva is megvizsgáltuk az izomerizáció időbeli lefolyását. Az 54 izomer részlegesen az 53 izomerré alakult, amely folyamat lényegesen gyorsabban játszódott le, mint az ellentétes irányú izomerizáció. Így 0,01 mM $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ jelenlétében 60 perc alatt, 0,005 mM $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ jelenlétében 120 perc alatt állt be az izomerizációs egyensúly (46. és 47. ábra). Bármelyik epimerből indulunk ki, az izomerek egyensúlyi aránya a savkoncentrációtól függetlenül azonos volt. Ez megegyezett a gyűrűbővülési reakcióban képződött termék izomerarányával.

A továbbiakban megvizsgáltuk, hogy a gyűrűbővülési reakcióban képződő epimer dioxánok izomeraránya függ-e a reakcióban használt oldószer minőségétől. A reakciókat 25°C-on, 0,01 mM $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ jelenlétében végeztük. Az alkalmazott oldószerek a CH_2Cl_2 , a CHCl_3 és a CCl_4 voltak. Az S:R arány különbözőnek adódott (4. táblázat), tehát a termék izomeraránya függ, az alkalmazott közeg minőségétől. Végül az izomerizáció hőmérséklet-

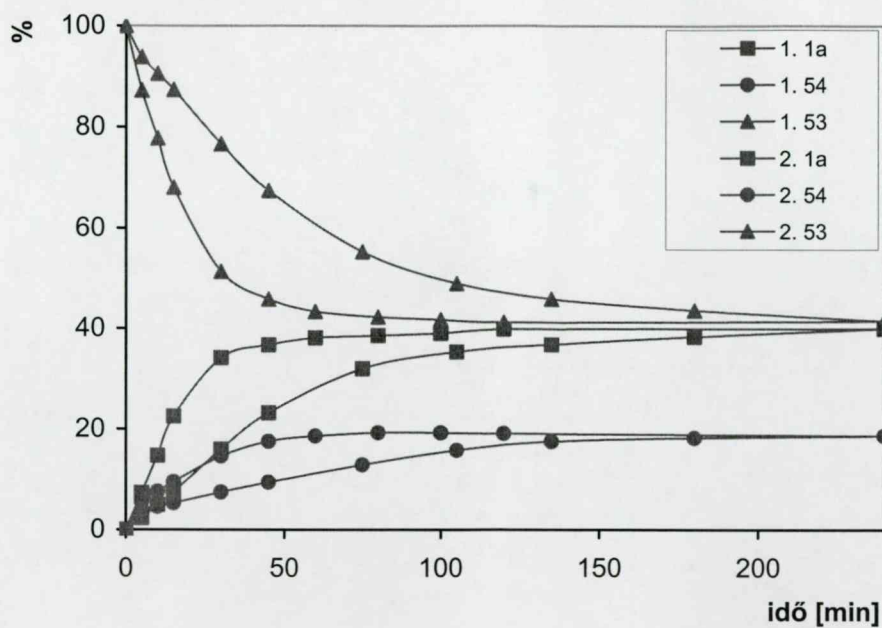
oldószer	izomerarány (S:R)
CH_2Cl_2	2,6:1
CHCl_3	2,1:1
CCl_4	3,5:1

4. táblázat

függését vizsgáltuk 0,01 mM $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ jelenlétében. CHCl_3 -ban 25, 30, 35 és 40°C-on megfelelő időközönként mértük a reakcióelegyek összetételét, és meghatároztuk az izomerek arányát. Az 53-ból kiinduló mérések eredménye a 49. ábrán látható. A hőmérséklet emelkedésével az izomerizációs egyensúly egyre gyorsabban állt be. 40°C-on gyakorlatilag pillanatszerű reakciót tapasztaltunk. Továbbá az izomerek aránya (S:R) is növekedett a hőmérséklet növekedésével (5. táblázat). Az 54-es epimerből kiinduló mérések eredménye szerint az izomerizáció sebessége nagyobb volt (49. ábra), mint az 53-as epimer esetén, de az egyes hőmérsékletekhez tartozó egyensúlyi izomerarány megegyezett mindkét epimer esetén (5. táblázat).

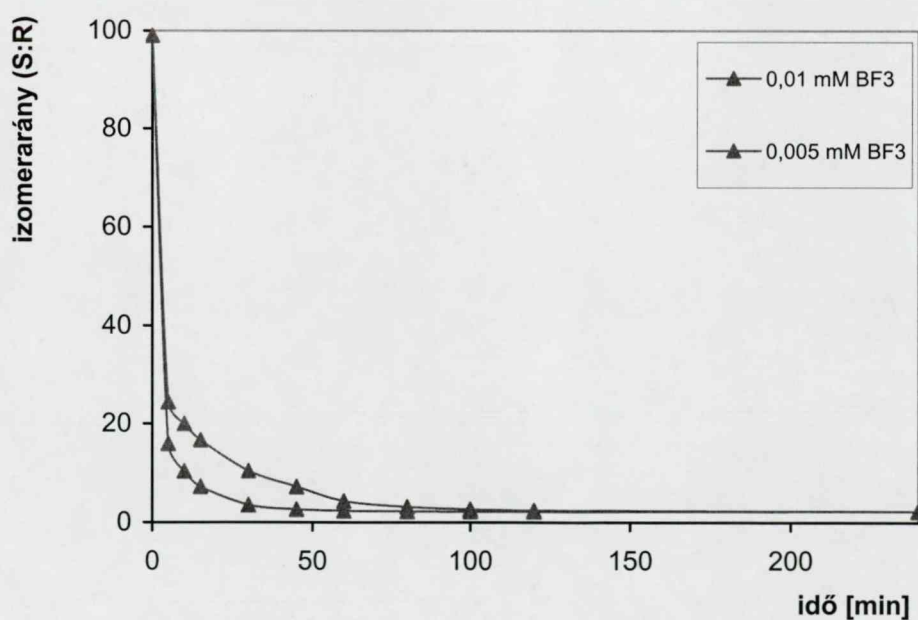


43. ábra



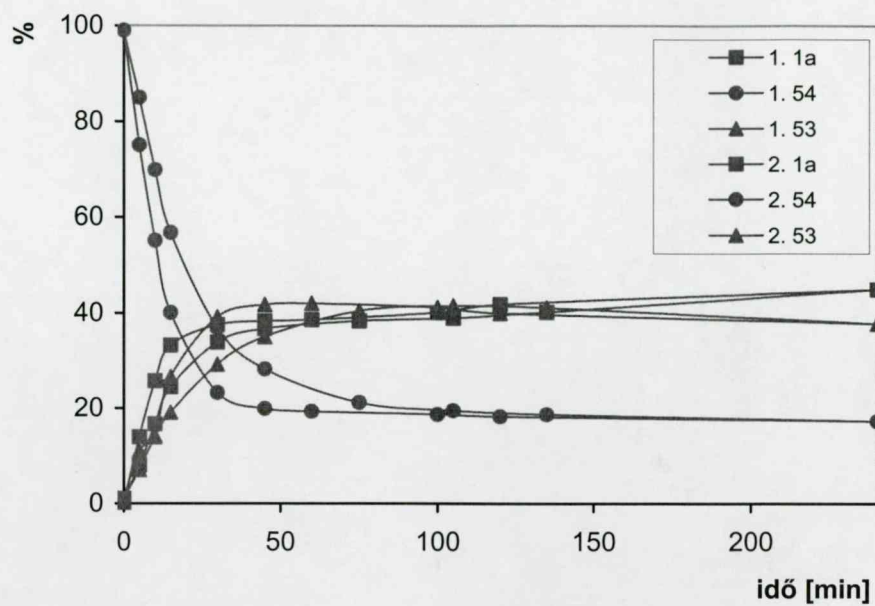
53-ból kiinduló izomerizáció : 1.: 0.01 mM BF_3
2.: 0.005 mM BF_3

44. ábra



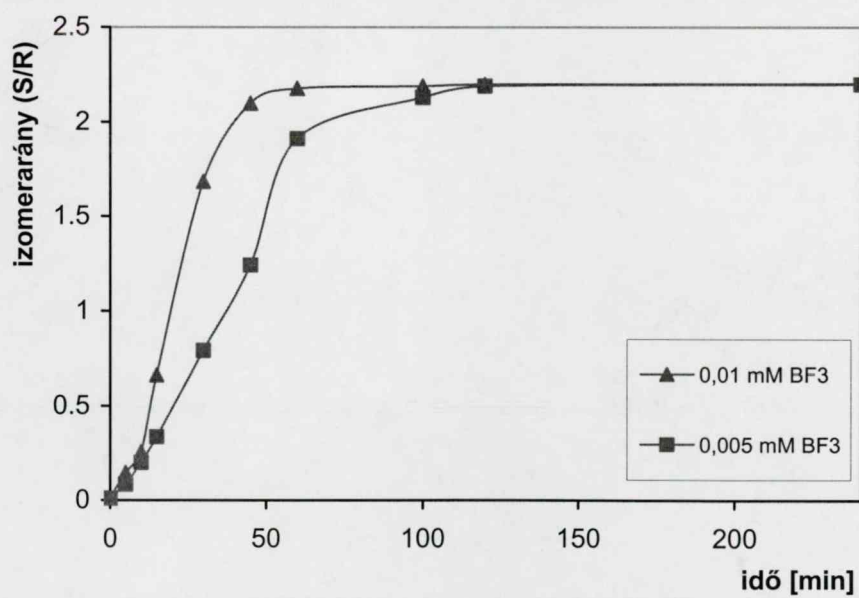
53-ból kiinduló izomerarány változása

45. ábra



54-ből kiinduló izomerizáció: 1.: 0.01 mM BF_3
2.: 0.005 mM BF_3

46. ábra

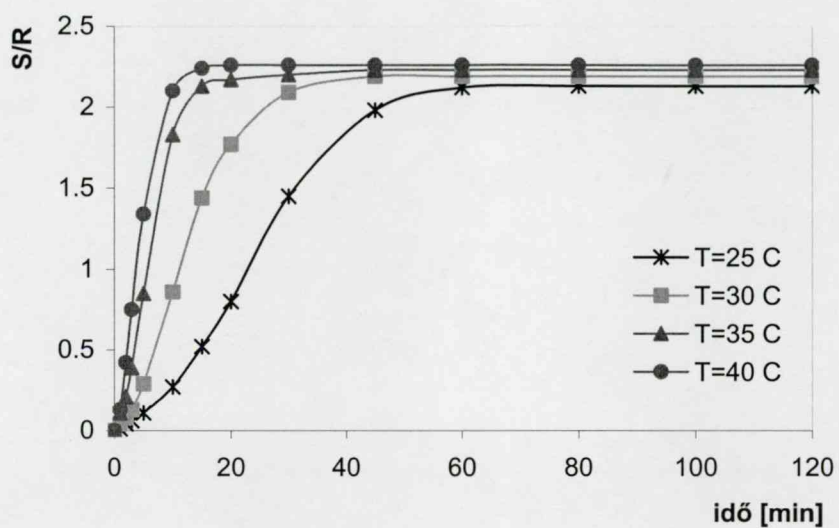


54-ből kiinduló izomerarány változása

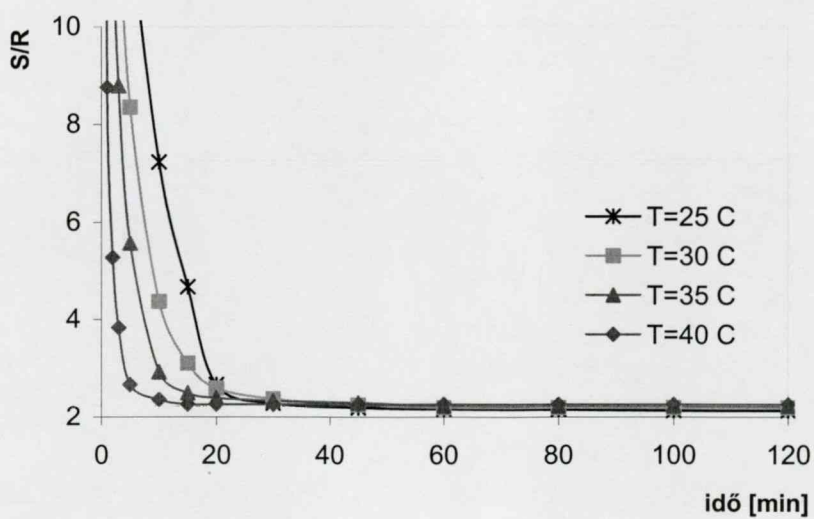
47. ábra

T [°C]	53-ból kiinduló mérések egyensúlyi izomeraránya [S:R] ^{CHCl₃}	53-ból kiinduló mérések egyensúlyi izomeraránya [S:R] ^{CHCl₃}
25	2,14:1	2,14:1
30	2,19:1	2,19:1
35	2,24:1	2,24:1
40	2,25:1	2,25:1

5. táblázat



48. ábra

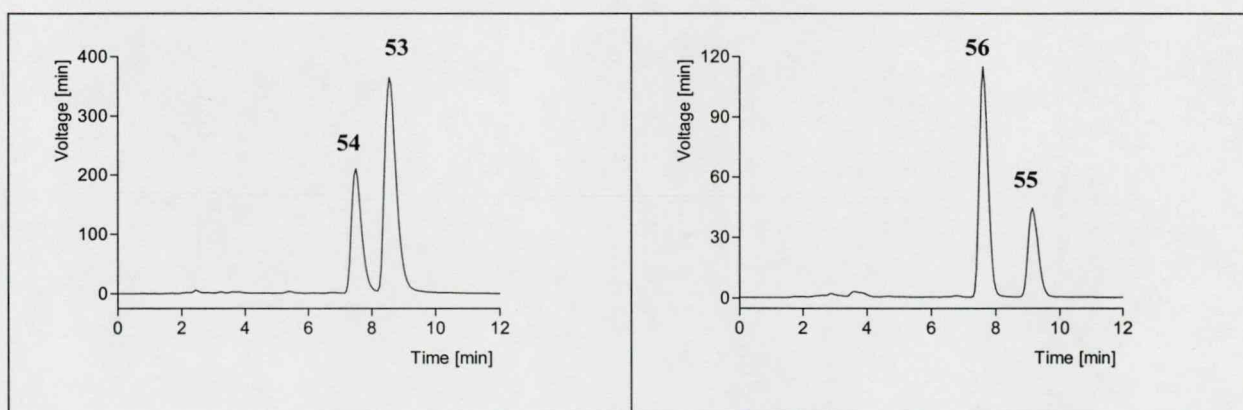


49. ábra

3.5. A 16-hidroximetil-3-metoxi-öszttra-1,3,5(10)-trién-17-ol izomerek átalakítása 1,3-dioxán-származékokká

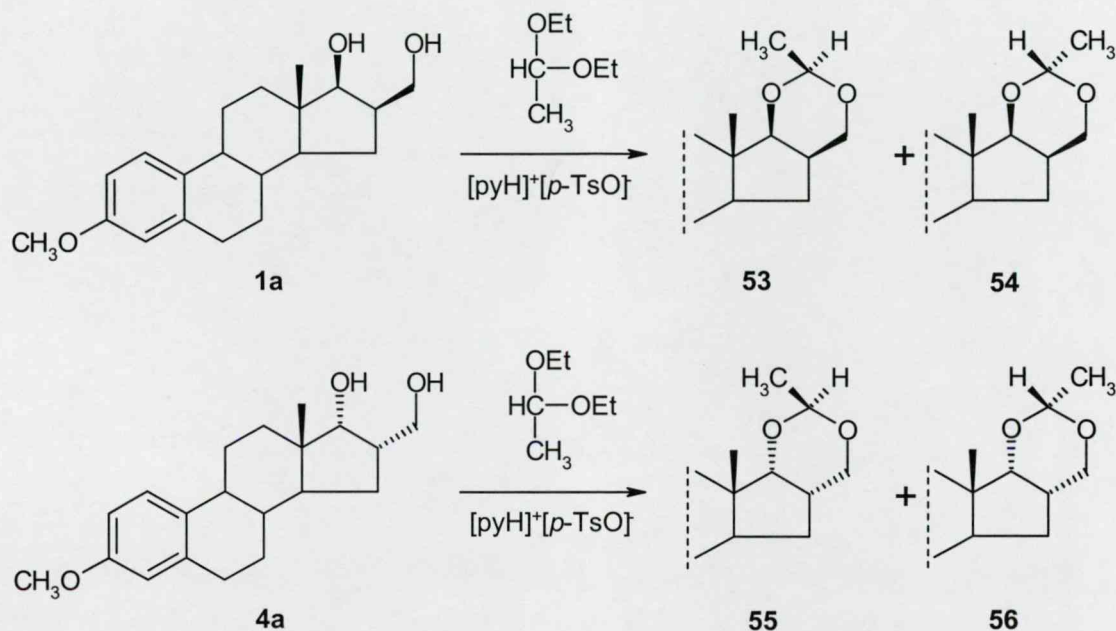
A szteroid oxetánok oxovegyületek hatására bekövetkező gyűrűbővülését az alkalmazott savak jellegétől függően mellékreakciók kísérik. Ez egyrészt az oxetán gyűrű sav hatására bekövetkező *Wagner-Meerwein* átrendeződését, másrészt a már kialakult gyűrűs acetálok hidrolízisét jelenti. Az egyszerű oxetánoknál tapasztalt, savas közegben bekövetkező polimerizáció [112] ugyanakkor nem volt megfigyelhető.

Az öszttránvázhhoz kondenzált 1,3-dioxán-származékok előállítása céljából a 16-hidroximetil-3-metoxi-öszttra-1,3,5(10)-trién-17-ol izomerek átacetálozási reakcióját [194] szintén megvizsgáltuk. Az átalakítást acetaldehid-dietilacetállal hajtottuk végre a 16-hidroximetil-3-metoxi-öszttra-1,3,5(10)-trién-17-ol négy diasztereoizomerjén. A szteroid 1,3-diol izomereket (**1a**: 16 β ,17 β -, **4a**:16 α ,17 α -; **2a**: 16 α ,17 β -; **3a**: 16 β ,17 α -) a SzTE Szerves Kémiai Tanszékének Szteroid Kutatócsoportjában korábban már előállították [73,74]. Az acetálok víz hatására bekövetkező bomlását elkerülendő a 16 β ,17 β - (**1a**), és a 16 α ,17 α - (**4a**) izomerek átacetálozásához piridínium-*p*-toluolszulfonátot alkalmaztunk, amely a *p*-TsOH-val ellentétben nem tartalmaz kristályvizet. A reakcióelegyek feldolgozása után a minták analízisét HPLC-vel végeztük, a komponensek anyagmennyiségeit az előzetesen felvett kalibrációs egyenesek segítségével a csúcs alatti területekből számítottuk (50. ábra).



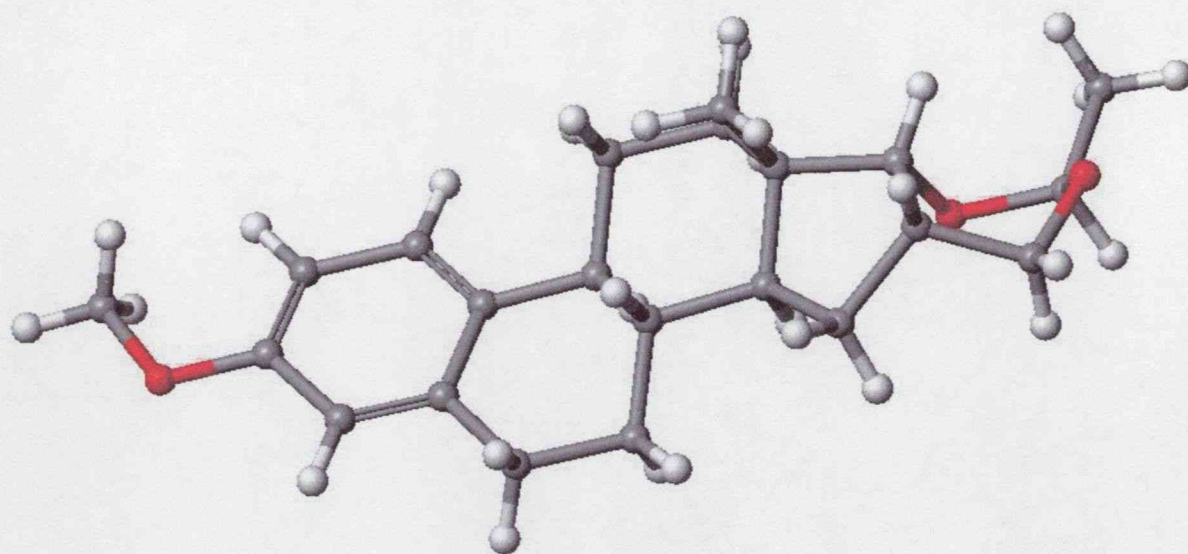
50. ábra

A 17 β ,16 β -epoximetilén-3-metoxi-ösztro-1,3,5(10)-trién (**5**) acetaldehid hatására BF₃·OEt₂ jelenlétében bekövetkező gyűrűbővülési reakciójához (3. táblázat) hasonlóan a szteroid-1,3-dioloiból (**1a**, **4a**) kiindulva szintén két-két epimer acetált izoláltunk (**53**, **54**, illetve **55**, **56**) (51. ábra). Viszont az átacetálozási reakciók során rövidebb idő alatt, melléktermékek keletkezése nélkül kaptuk meg az epimer 1,3-dioxán-származékokat. A 16 α ,17 α - epimereket (**55**, **56**), az **53**, **54**-es vegyületekhez hasonlóan, oszlopkromatográfiás

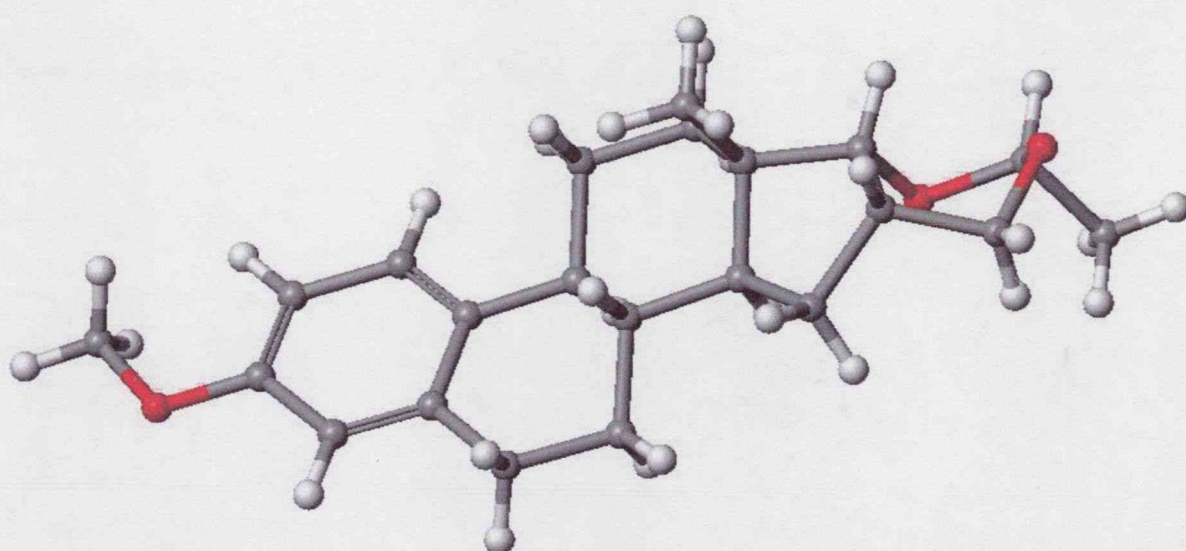


51. ábra

módszerrel választottuk el, majd szerkezetüket ¹H, ¹³C NMR, és NOESY spektrumaik segítségével igazoltuk. A NOESY spektrumokon az **55** epimer esetén az acetál proton és a 16 α -metilén-csoport α -protonja között kaptunk keresztesűcsot, míg a 17-es metincsoport protonja és az acetál proton között nem. Az **56** származék esetében a 17-es metincsoport hidrogénje és az acetál proton között és a 16 α -metilén-csoport β -hidrogénje között volt pozitív NOE jelenség. Így az **55** vegyületben a dioxán-gyűrű 2'-es szénatomjának abszolút konfigurációja S, míg az **56** származékban R. A molekulák térszerkezetét az 52. ábra szemlélteti. Az **55** és **56** epimerben az 1,3 dioxán gyűrű konformációja egyaránt csavart kád. Az irodalomban nem ismeretlen az 1,3- illetve az 1,4-dioxánok csavart kád konformációjának szokatlanul nagy stabilitása. Korábban meghatározták az 1,3-dioxánok szék és csavart kád konformációinak szabadenergia különbségét, ami 33,8 kJ/mol értéknek adódott [201]. Ebben az esetben kondenzált 1,3- dioxánokról van szó, amelyek csavart kád konformációjában



55



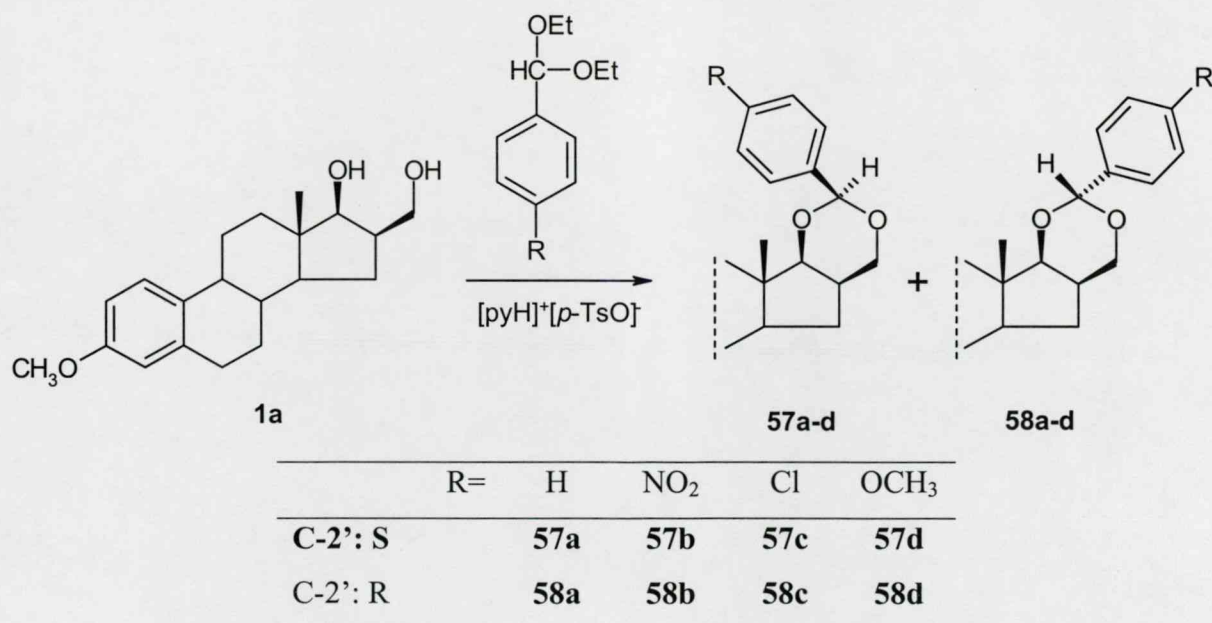
56

52. ábra

a legtöbb C-C kötés nyitott állású, és ez energetikailag kedvezőbb, mint a szék konformáció, ahol a C-C kötések fedő állásúak lennének.

A 16 β ,17 β -diolból (**1a**) az átacetálozási reakcióban képződött epimeriek (**53**, **54**) S:R izomeraránya 2,0-nak adódott, mivel az átacetálozási reakciót a CH₂Cl₂ forráspontján (40°C) hajtottuk végre, és az egyensúlyi izomerarány pedig függ a hőmérséklettől. Az ösztránvázhoz 16 α ,17 α - helyzetben kondenzált dioxán epimeriek (**55**, **56**) S:R izomeraránya 0,5 volt, vagyis ebben az esetben az 1,3 dioxán 2'-es szénatomjának R konfigurációjú epimerje (**56**) bizonyult stabilabbnak. A stabilitás viszonyát az dönti el, hogy a C-16 és C-17 metincsoportok hidrogénatomjai és a dioxán 2'-es szénatomján lévő metilénsoport a dioxán-gyűrű azonos, vagy ellentétes oldalán helyezkednek el. Amennyiben ellentétes oldalon vannak (**53**, **56**), akkor a dioxán 2'-es szénatomján lévő metilcsoport csak a C-16a metilénsoport hidrogénatomjával van sztérikus tasztításban.

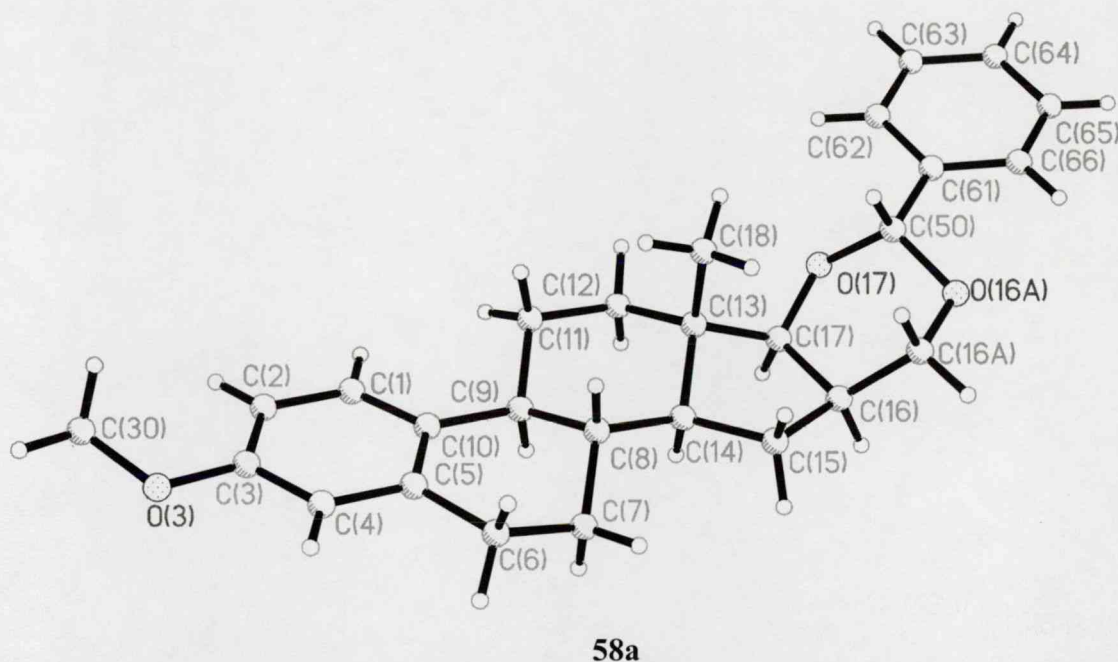
A 16 β -hidroximetil-3-metoxi-ösztra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (**1a**) átacetálozási reakcióját kiterjesztettük más aldehidekre is, így benzaldehyd- és *p*-szubsztituált-benzaldehyd-dietilacetálokat alkalmaztunk reagensként. (53. ábra). Az átalakulás minden esetben pillanatszerűen, jó nyeredékkal ment végbe. A keletkező epimer termékeket oszlopkromatográfiás módszerrel elválasztottuk, a termékek szerkezetét MS, ¹H, ¹³C NMR



53. ábra

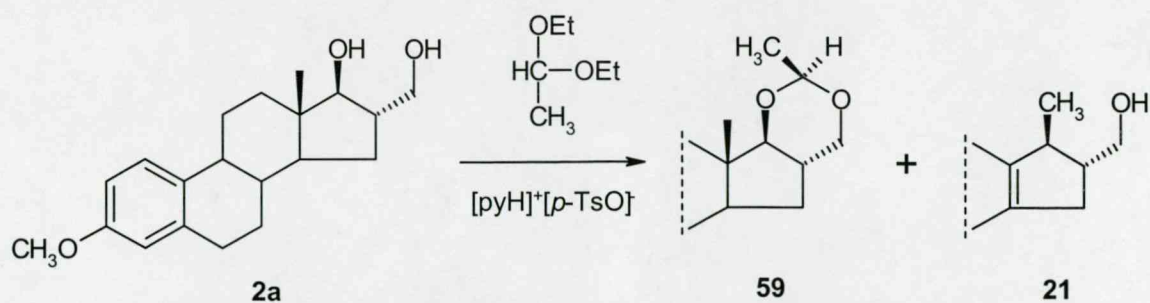


spektumaikkal igazoltuk, azonban a két vegyület spektrumaiban mutatkozó különbségek nem tették lehetővé az acetál szénatom abszolút konfigurációjának meghatározását. Ezt NOESY spektrumaik alapján állapítottuk meg. A nagyobb mennyiségben keletkező epimerek (**57a-d**) esetén korrelációs jelet találtunk a 2'-proton és a 17 α -proton között, ebben az esetben a C-2' acetál szénatom abszolút konfigurációja S. A kisebb mennyiségben keletkező epimerek (**58a-d**) esetén a rögzített helyzetű 18-as metilsoport protonjai és a 2'-proton között, adódott korrelációs jel, ami azt bizonyítja, hogy a C-2' acetál szénatomjának abszolút konfigurációja R. Az **58a** számú vegyület röntgendiffrakciós vizsgálata (54. ábra) szintén azt bizonyítja, hogy ez a 2'-R epimer.

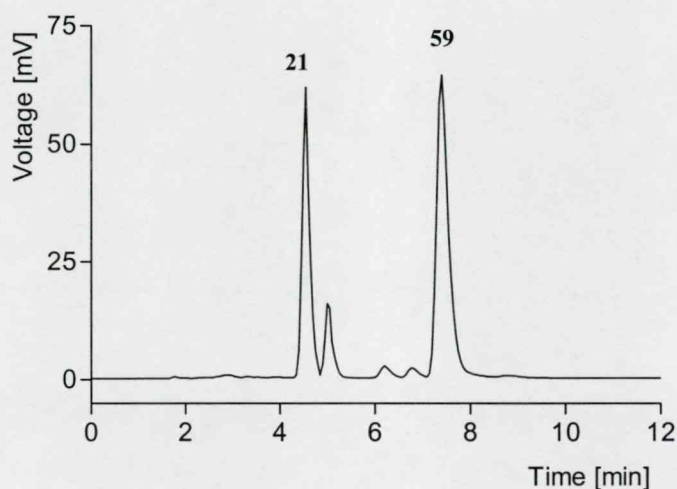


54. ábra

A 16 α -hidroximetil-3-metoxi-ösztrol-1,3,5(10)-trién-17 β -ol-ból (**2a**) az átacetálozási reakcióban csak az egyik epimer (**59**) keletkezett (55. ábra). A *cisz*-izomerekkel ellentétben *Wagner-Meerwein* átrendeződött terméket (**21**) is izoláltunk. A reakcióelegyek feldolgozása után a minták analízisét HPLC-vel végeztük (56. ábra). A nyers termék oszlopkromatográfiás

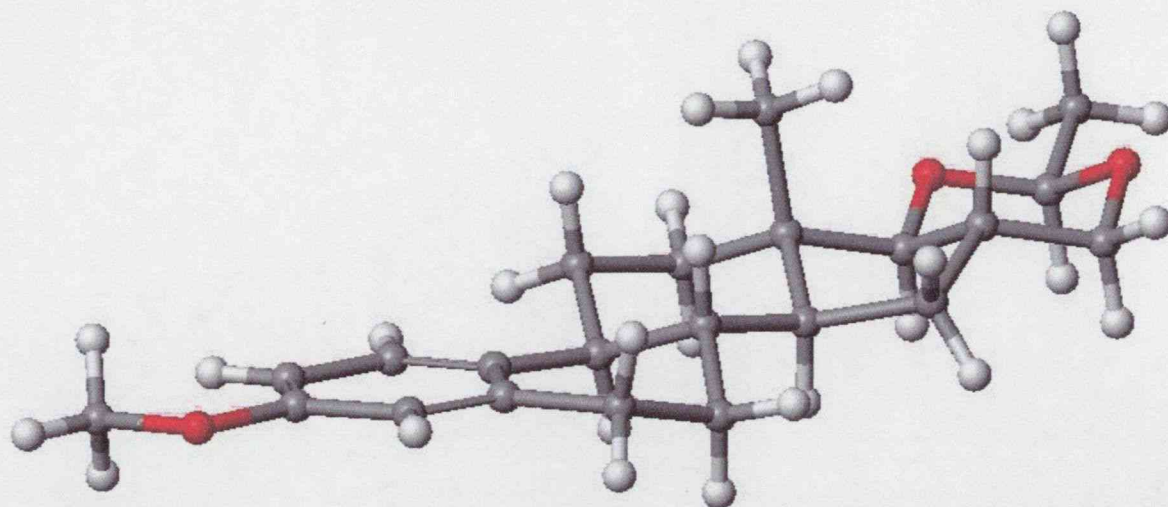


55. ábra

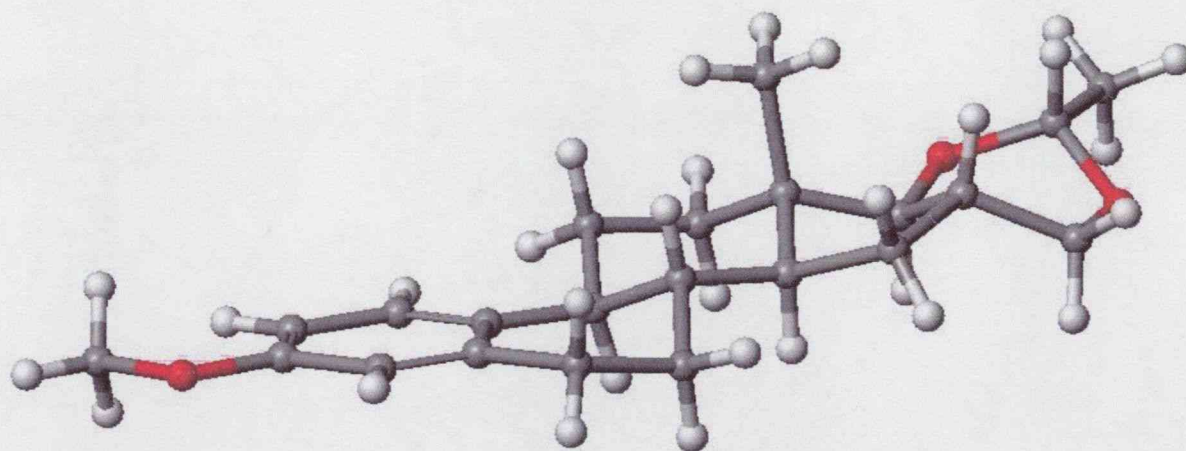


56. ábra

tisztítását követően az **59** szerkezetét ^1H , ^{13}C NMR és NOESY mérésekkel igazoltuk. A NOESY spektrumon az 1,3-dioxán gyűrű 2'-es, acetál protonja korrelációs jelet adott a C-17-es metincsoport protonjával, és a 16a-metiléncsoport α -helyzetű protonjával. Ezek alapján molekulamodell segítségével (57. ábra) megállapítottuk, hogy az **59** számú vegyület dioxán ciklusának 2'-es szénatomja S konfigurációjú. A dioxán gyűrű ebben az esetben szék konformációjú, az acetál-szénatomon lévő metilcsoport pedig ekvatoriális helyzetű. A szteroid-dioxán-származék (**59**) sztereoszelektív szintézisének oka, hogy az **59**-es vegyület 2'R epimerjében a dioxán-gyűrű legkedvezőbb konformációja a nagyobb energiatartalmú csavart kád lenne.



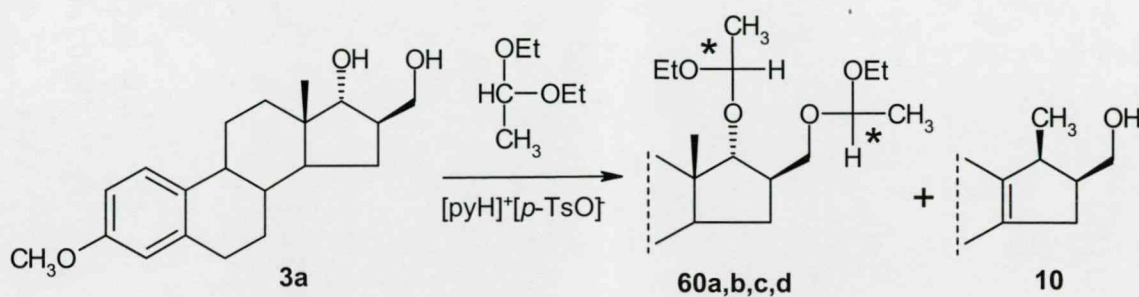
59



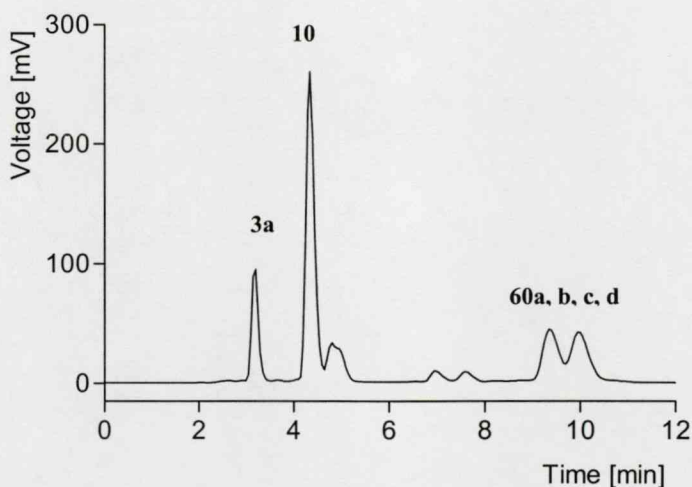
59 C-2' R epimerje

57. ábra

A negyedik diasztereomerből, a 16 β -hidroximetil-3-metoxi-öszttra-1,3,5(10)-trién-17 α -olból (**3a**) az előző három izomerrel ellentétben nem keletkezett gyűrűzáródott, 1,3-dioxán-származék. Ebből a diasztereomer 1,3-dioltól négy diacetál izomer (**60a-d**) és egy *Wagner-Meerwein* átrendeződéssel értelmezett termék (**10**) keletkezett. (58. ábra). A reakcióelegy feldolgozását követően az analízist HPLC-vel végeztük (59. ábra).



58. ábra



59. ábra

A *transz* 16-hidroximetil-3-metoxi-öszttra-1,3,5(10)-trién-17-ol izomereknek (**2a**, **3a**) az 1,3-dioxánok kialakulásához vezető gyűrűzáródása szterikus okok miatt – a két hidroxilcsoport *transz* elhelyezkedése következtében – nem kedvezményezett. Emiatt a 16 α ,17 β -izomernél (**2a**) csak az egyik epimer képződött alacsony hozammal, míg a 16 β ,17 α -izomernél (**3a**) egyáltalán nem játszódtott le a gyűrűzáródási folyamat.

4. KÍSÉRLETI RÉSZ

4.1. Általános kísérleti rész

Az olvadáspontokat Kofler-blokkon mértük, korrekciót nem alkalmaztunk.

A fajlagos forgatási értékek meghatározását Polamat-A polariméterrel végeztük CHCl_3 -ban ($c = 1$).

Az EI ionizációval készült tömegspektrumokat Varian MAT 311A spektrométerrel, a FAB ionizációval készült tömegspektrumokat pedig Finnigan MAT SQ hibrid tandem tömegspektrométerrel rögzítették.

A ^1H NMR spektrumokat 400 MHz-en Bruker AM 400, illetve 500 MHz-en Bruker DRX 500 készülékkel, a ^1H -lecsatolt ^{13}C NMR spektrumokat pedig ugyanezen készülékekkel 100 MHz-en illetve 125 MHz-en vették fel belső standardként $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ -t használva.

A röntgendiffrakciós méréseket Siemens-Stoe AED 2 diffraktométerrel vették fel [$\text{Mo K}\alpha$ ($\lambda=0,71072\text{\AA}$)], a számítógépes feldolgozás SHELXL-96, 32 bit MS DOS programmal történt.

A vékonyréteg-kromatográfiás méréseket 0,2 mm vastagságú Kieselgel 60 (MERCK) álló fázison végeztük. Az alkalmazott mozgófázisokat az adott reakciónál közöljük. A kromatogrammok előhívószérének összetétele a következő volt: 2,5 g $\text{H}_3[\text{P}(\text{Mo}_3\text{O}_{10})_4]\cdot\text{H}_2\text{O}$; 25 cm^3 85%-os H_3PO_4 ; 25 cm^3 H_2O . A foltokat 254 vagy 365 nm hullámhosszúságú ultraibolya fényben vizsgáltuk.

A fordított fázisú HPLC-s analíziseket Jasco HPLC rendszeren végeztük, amely UV-970/975 UV/VIS detektorból és PU-980 pumpából állt. Az elválasztást izokratikus elúcióval valósítottuk meg, Nucleosil ODS 5U oszlopon. Az áramlási sebesség 1 ml/min volt, a detektálást 280 nm-en végeztük.

A nyers termékeket oszlopkromatográfiával tisztítottuk 40-63 μm szemcseméretű Kieselgel 60 (MERCK) álló fázison, N_2 túlnyomással. Az alkalmazott mozgófázisokat az adott reakciónál közöljük.

A vegyületek elemanalízis adatainak számított és mért értékei a hibahatárokon belül megegyeztek egymással.

4.2. Részletes kísérleti rész

4.2.1.1. A 16-*p*-tolilszulfoniloximetil-3-metoxi-öszttra-1,3,5(10)-trién-17-ol izomerek (1b, 2b, 3b, 4b) előállítása

A 16-hidroximetil-3-metoxi-öszttra-1,3,5(10)-trién-17-ol (1a, 2a, 3a, 4a) megfelelő izomerjéből 3,16 g (10 mmol) mennyiséget abszolút piridinben (15 cm³) feloldottunk és *p*-tolil-szulfonil-klorid (2,85 g; 15 mmol) vízmentes piridines oldatát (15 cm³) jégűtés mellett cseppenként hozzáadtuk. A reakcióelegyet 24 óráig állni hagytuk, majd 10 cm³ cc. H₂SO₄-at tartalmazó jégre (500 g) öntöttük. A kristályos csapadékot leszűrtük, vízzel jól átmostuk, megszárítottuk, majd aceton-víz elegyből kristályosítottuk. A termékek (1b) o.p.: 171-173°C; [α]_D = +34. (2b) o.p.: 165-168°C; [α]_D = +32. (3b) o.p.: 150-152°C; [α]_D = +41. (4b) o.p.: 62-64°C; [α]_D = +71. A termékek fizikai adatai megegyeznek a korábban közöltekkel [73,74].

4.2.1.2. A 17β,16β-epoximetilén-3-metoxi-öszttra-1,3,5(10)-trién (5) és a 17α,16α-epoximetilén-3-metoxi-öszttra-1,3,5(10)-trién (7) előállítása

Az 1b illetve 4b számú vegyületet (2,56 g; 5 mmol) metanolban oldottuk (30 cm³) és nátrium-metilát (0,45 g; 8 mmol) hozzáadásával 30 percig forraltuk. A reakcióelegyet vízzel elhígítottuk, a csapadékot leszűrtük, megszárítottuk majd acetontól kristályosítottuk. A termékek (5) o.p.: 164-165°C; [α]_D = +74; (7) o.p.: 86-87°C; [α]_D = +100. A termékek fizikai adatai megegyeznek a korábban közöltekkel [77].

4.2.1.3. A 16-azidometil-3-metoxi-öszttra-1,3,5(10)-trién-17-ol izomerek (13a, 14a, 15a, 16a) előállítása

A 16-*p*-tolilszulfoniloximetil-3-metoxi-öszttra-1,3,5(10)-trién-17-ol (1b, 2b, 3b, 4b) (470 mg; 1 mmol) dimetil-formamidban (10 cm³) oldottuk, majd NaN₃ (1,3 g; 2 mmol) hozzáadása után 100°C-on tartottuk. 6 óra után a reakcióelegyet vízzel elhígítottuk. A vizes fázist a kicsapódó olajos részről dekantáltuk, majd az olajos terméket CH₂Cl₂-ban oldottuk. Vízzel kimostuk, megszárítottuk és bepároltuk, majd ciklohexánból kristályosítottuk. A termékek 13a: 305 mg

(89%) o.p.: 134-135°C, $[\alpha]_D = +80$; **14a**: 288 mg (84%) o.p.: 85-86°C, $[\alpha]_D = +48$; **15a**: 284 mg (83%) o.p.: 96-98°C, $[\alpha]_D = +68$; **16a**: 295 mg (86%) o.p.: 120-121°C, $[\alpha]_D = +34$.

13a

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.80 (s, 3H, 18- H_3), 2.85 (m, 2H, 6- H_2), 3.31 és 3.59 (2xm, 2x1H, 16a- H_2), 3.77 (s, 3H, 3- OCH_3), 3.86 (dd, 1H, $J=9.8$ Hz, 3.8 Hz, 17 α -H), 6.63 (d, 1H, $J=2.5$ Hz, 4-H), 6.71 (dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.5 Hz, 2-H), 7.19 (d, 1H, $J=8.6$ Hz, 1-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 12.2 (C-18), [26.3, 27.5, 29.7, 30.3, 37.6]:[C-6, C-7, C-11, C-12, C-15], 38.1 (C-8), [40.1, 43.9]:[C-9, C-16], 44.2 (C-13), 48.8 (C-14), 53.3 (C-16a), 55.2 (3- OCH_3), 81.4 (C-17), 111.5 (C-2), 113.8 (C-4), 126.2 (C-1), 132.4 (C-10), 137.8 (C-5), 157.5 (C-3).

14a

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.83 (s, 3H, 18- H_3), 2.85 (m, 2H, 6- H_2), [3.43 (dd, 1H, $J=7.5$ Hz, 5.1 Hz), 3.47 (m, 2H)]:[16a- H_{ax} , 16a- H_{ekv} , 17 α -H], 3.77 (s, 3H, 3- OCH_3), 6.62 (d, 1H, $J=2.7$ Hz, 4-H), 6.70 (dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.7 Hz, 2-H), 7.19 (d, 1H, $J=8.6$ Hz, 1-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 11.8 (C-18), [26.1, 27.2, 28.0, 29.7, 36.6]:[C-6, C-7, C-11, C-12, C-15], 38.5 (C-8), [43.6, 43.9]:[C-9, C-16], 44.2 (C-13), 48.6 (C-14), 55.2 (3- OCH_3), 55.6 (C-16a), 85.2 (C-17), 111.5 (C-2), 113.8 (C-4), 126.3 (C-1), 132.4 (C-10), 137.9 (C-5), 157.5 (C-3).

15a

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.75 (s, 3H, 18- H_3), 2.85 (m, 2H, 6- H_2), 3.42 (m, 2H, 16a- H_2), 3.61 (d, 1H, $J=1.6$ Hz, 17 β -H), 3.77 (s, 3H, 3- OCH_3), 6.63 (d, 1H, $J=2.7$ Hz, 4-H), 6.71 (dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.7 Hz, 2-H), 7.21 (d, 1H, $J=8.6$ Hz, 1-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 17.8 (C-18), [26.0, 27.0, 29.8, 30.3, 31.9]:[C-6, C-7, C-11, C-12, C-15], 38.6 (C-8), 43.4 (C-9), 45.4 (C-13), 49.0 (2C, C-14, C-16), 55.2 (3- OCH_3), 55.7 (C-16a), 83.1 (C-17), 111.5 (C-2), 113.8 (C-4), 126.3 (C-1), 132.5 (C-10), 137.9 (C-5), 157.5 (C-3).

16a

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.78 (s, 3H, 18-H₃), 2.84 (m, 2H, 6-H₂), [3.34 (dd, 1H, *J*=11.9 Hz, 6.5 Hz), 3.51 (dd, 1H, *J*=11.9 Hz, 9.7 Hz)]:[16a-H₂], 3.77 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.83 (dd, 1H, *J*=4.9 Hz, 4.4 Hz, 17β-H), 6.62 (d, 1H, *J*=2.7 Hz, 4-H), 6.71 (dd, 1H, *J*=8.7 Hz, 2.7 Hz, 2-H), 7.21 (d, 1H, *J*=8.7 Hz, 1-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 17.2 (C-18), [26.0, 28.0, 29.1, 29.9, 31.2]:[C-6, C-7, C-11, C-12, C-15], 39.0 (C-8), 40.4 (C-9), 43.5 (C-16), 46.4 (C-13), 46.9 (C-14), 52.2 (C-16a), 55.2 (3-OCH₃), 79.8 (C-17), 111.5 (C-2), 113.8 (C-4), 126.3 (C-1), 132.6 (C-10), 137.9 (C-5), 157.5 (C-3).

4.2.1.4. A 16-azidometil-3-metoxi-ösztira-1,3,5(10)-trién-17-ol izomerek (13a, 14a, 15a, 16a) acetilezési reakciója

A 16-azidometil-3-metoxi-ösztira-1,3,5(10)-trién-17-ol izomerjeit (**13a**, **14a**, **15a**, **16a**) (684 mg, 2 mmol) ecetsavanhidrid (2 cm³, 20 mmol) és piridin (5 cm³) elegyében oldottuk. 24 órán át szobahőmérsékleten állni hagytuk, majd kevés cc. H₂SO₄-at tartalmazó jeges vízzel elhígítottuk. A jól szűrhető kristályos csapadékot kiszűrtük, vízzel kimostuk, kloroformban feloldottuk, megszárítottuk és bepároltuk, majd metanolból átkristályosítottuk. A termékek (**13b**) 725 mg (95%) o.p.: 113-115°C, [α]_D= +61; (**14b**) 706 mg (92%) o.p.: 99-101°C, [α]_D= +28; (**15b**) 713 mg (93%), 70-72°C [α]_D= +54; (**16b**) 728 mg (95%) o.p.: 76-77°C, [α]_D= +71.

13b

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.81 (s, 3H, 18-H₃), 2.10 (s, 3H, 17β-O-CO-CH₃), 2.85 (m, 2H, 6-H₂), [3.24 (dd, 1H, *J*=12.1 Hz, 7.5 Hz), 3.38 (dd, 1H, *J*=12.1 Hz, 6.5 Hz)]:[16a-H₂], 3.77 (s, 3H, 3-OCH₃), 4.85 (d, 1H, *J*=9.8 Hz, 17α-H), 6.61 (d, 1H, *J*=2.6 Hz, 4-H), 6.71 (dd, 1H, *J*=8.5 Hz, 2.6 Hz, 2-H), 7.21 (d, 1H, *J*=8.5 Hz, 1-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 12.5 (C-18), 21.1 (17β-O-CO-CH₃), [26.1, 27.3, 29.7, 30.6, 37.3]:[C-6, C-7, C-11, C-12, C-15], 38.3 (C-8), [38.9, 43.8]:[C-9, C-16], 43.9 (C-13), 48.8 (C-14), 52.8 (C-16a), 55.2 (3-OCH₃), 82.2 (C-17), 111.5 (C-2), 113.8 (C-4), 126.2 (C-1), 132.4 (C-10), 137.8 (C-5), 157.5 (C-3) 170.9 (17β-O-CO).

14b

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.85 (s, 3H, 18- H_3), 2.09 (s, 3H, 17 β -O-CO- CH_3), 2.85 (m, 2H, 6- H_2), [3.35 (dd, 1H, $J=11.9$ Hz, 7.5 Hz), 3.46 (dd, 1H, $J=11.9$ Hz, 5.5 Hz)]:[16a- H_2], 3.77 (s, 3H, 3-O CH_3), 4.68 (d, 1H, $J=7.5$ Hz, 17 α -H), 6.63 (d, 1H, $J=2.0$ Hz, 4-H), 6.70 (dd, 1H, $J=8.5$ Hz, 2.0 Hz, 2-H), 7.18 (d, 1H, $J=8.5$ Hz, 1-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 12.7 (C-18), 21.0 (17 β -O-CO- CH_3), [26.0, 27.1, 28.3, 29.7, 36.8]:[C-6, C-7, C-11, C-12, C-15], 38.4 (C-8), [41.3, 43.7]:[C-9, C-16], 44.3 (C-13), 48.6 (C-14), 54.8 (C-16a), 55.2 (3-O CH_3), 84.2 (C-17), 111.5 (C-2), 113.8 (C-4), 126.3 (C-1), 132.3 (C-10), 137.8 (C-5), 157.3 (C-3), 171.0 (17 β -O-CO).

15b

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.85 (s, 3H, 18- H_3), 2.08 (s, 3H, 17 α -O-CO- CH_3), 2.85 (m, 2H, 6- H_2), [3.38 (dd, 1H, $J=12.1$ Hz, 6.4 Hz), 3.61 (dd, 1H, $J=12.1$ Hz, 8.4 Hz)]:[16a- H_2], 3.77 (s, 3H, 3-O CH_3), 4.61 (d, 1H, $J=2.1$ Hz, 17 β -H), 6.63 (d, 1H, $J=2.7$ Hz, 4-H), 6.71 (dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.7 Hz, 2-H), 7.19 (d, 1H, $J=8.6$ Hz, 1-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 17.3 (C-18), 21.1 (17 α -O-CO- CH_3), [25.9, 27.9, 29.8, 30.5, 32.2]:[C-6, C-7, C-11, C-12, C-15], 38.5 (C-8), 43.4 (C-9), 44.6 (C-13), 46.6 (C-16), 50.1 (C-14), 55.1 (C-16a), 55.2 (3-O CH_3), 84.3 (C-17), 111.6 (C-2), 113.8 (C-4), 126.3 (C-1), 132.3 (C-10), 137.8 (C-5), 157.6 (C-3), 170.6 (17 α -O-CO).

16b

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.86 (s, 3H, 18- H_3), 2.11 (s, 3H, 17 α -O-CO- CH_3), 2.85 (m, 2H, 6- H_2), [3.27 (dd, 1H, $J=11.9$ Hz, 7.7 Hz), 3.37 (dd, 1H, $J=11.9$ Hz, 8.3 Hz)]:[16a- H_2], 3.77 (s, 3H, 3-O CH_3), 5.09 (d, 1H, $J=5.8$ Hz, 17 β -H), 6.62 (d, 1H, $J=2.7$ Hz, 4-H), 6.71 (dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.7 Hz, 2-H), 7.18 (d, 1H, $J=8.6$ Hz, 1-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 16.8 (C-18), 20.9 (17 α -O-CO- CH_3), [25.9, 27.9, 29.3, 29.8, 31.8]:[C-6, C-7, C-11, C-12, C-15], 38.9 (C-8), 39.4 (C-9), 43.4 (C-16), 46.2 (C-13), 48.1 (C-14), 52.2 (C-16a), 55.2 (3-O CH_3), 81.2 (C-17), 111.5 (C-2), 113.8 (C-4), 126.3 (C-1), 132.3 (C-10), 137.8 (C-5), 157.5 (C-3), 170.3 (17 α -O-CO).

4.2.1.5. A 16 β -acetaminometil-17 β -acetát-3-metoxi-ösztro-1,3,5(10)-trién (18) előállítása

341 mg (1 mmol) 13a-t etanolban oldottuk, majd spatulányi Raney-Ni katalizátor hozzáadása után 3 cm³ hidrazin-hidrárt (72%-os) csöpögtettünk a reakcióelegyhez. A pezsgés megszűnése után a reakcióelegyet 50 cm³ vízzel elhígítottuk, NaCl-dal telítettük, és a keletkezett csapadékot kiszűrtük és szárítottuk. A nyers aminoalkoholt (17) 3 cm³ ecetsavanhidrid és 3 cm³ piridin elegyében oldottuk. Egy éjszakán át állni hagytuk, majd kevés cc. H₂SO₄-at tartalmazó vízzel elhígítottuk. A jól szűrhető kristályos csapadékot kiszűrtük, vízzel kimostuk, kloroformban feloldottuk, megszártottuk és bepároltuk. Metanolból átkristályosítottuk. A termék (18) 310 mg (78%) o.p.: 235°C, [α]_D = +59.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.86 (s, 3H, 18-H₃), 1.97 (s, 3H, N-Ac-CH₃), 2.10 (s, 3H, O-Ac-CH₃), 2.84 (m, 2H, 6-H₂), 3.29 (m, 2H, 16a-H₂), 3.76 (s, 3H, 3-OCH₃), 4.82 (d, 1H, J =9.8 Hz, 17 α -H), 5.69 (br s, 1H, NH), 6.62 (d, 1H, J =2.3 Hz, 4-H), 6.69 (dd, 1H, J = 8.6 Hz, 2.3 Hz, 2-H), 7.17 (d, 1H, J =8.6 Hz, 1-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 13.0 (C-18), 20.9 (O-Ac-CH₃), 23.2 (N-Ac-CH₃), 26.0, 27.3, 29.6, 30.2, 37.4, 37.8, 38.6, 41.1 (C-16a), 43.6, 43.7 (C-13), 48.6, 55.0 (3-OCH₃), 82.3 (C-17), 111.4 (C-2), 113.6 (C-4), 126.1 (C-1), 132.1 (C-10), 137.6 (C-5), 157.4 (C-3), 169.8 (NH-CO), 171.1 (O-CO).

4.2.1.6. A 16 β -acetaminometil-ösztro-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (8) előállítása

A 16 β -acetaminometil-17 β -acetát-3-metoxi-ösztro-1,3,5(10)-trién (18) 199 mg-ját (0,5 mmol) 10 cm³ metanolban feloldottuk és 37 mg (0,5 mmol) Na-metilátot adtunk hozzá. A reakcióelegyet vízzel elhígítottuk, híg sósavval semlegesítettük, majd a kivált csapadékot kiszűrtük. Metanolból kristályosítottuk. A termék (8) 95 mg (53%) o.p.: 244-246 °C [α]_D = +53.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.80 (s, 3H, 18-H₃), 1.97 (s, 3H, Ac-CH₃), 2.85 (m, 2H, 6-H₂), 3.23 és 3.57 (2 x m, 1-1H, 16a-H₂), 3.77 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.86 (d, 1H, J =9.8 Hz, 17 α -H), 6.26 (br s, 1H, NH), 6.63 (d, 1H, J =2.3 Hz, 4-H), 6.72 (dd, 1H, J =8.5 Hz, 2.3 Hz, 2-H), 7.19 (d, 1H, J =8.5 Hz, 1-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 12.2 (C-18), 23.5 (Ac-CH₃), 26.2, 27.4, 29.7 (2C), 37.5, 38.1, 40.7, 41.0 (C-16a), 43.8, 44.3 (C-13), 48.8, 55.2 (3-OCH₃), 82.3 (C-17), 111.5 (C-2), 113.8 (C-4), 126.2 (C-1), 132.4 (C-10), 137.9 (C-5), 157.5 (C-3), 169.8 (Ac-CO).

4.2.1.7. A $11\cdot\text{BF}_3$ vegyület lúgos hidrolízise

203 mg (0,5 mmol) $11\cdot\text{BF}_3$ -at 20 cm³ metanolban oldottuk, majd 1 cm³ 1M NaOH oldat hozzáadása után 30 percig forraltuk. A reakcióelegyet sósavval semlegesítettük. Részleges bepárlás után vízzel elhígítottuk. A kivált csapadékot szűrtük, metanolból átkristályosítottuk. 125 mg (70%) hidrolízistermékhez jutottunk, melynek fizikai és spektrális adatai a 8-as számú vegyülettel megegyeztek.

4.2.1.8. A $11\cdot\text{BF}_3$ vegyület savas hidrolízise

203 mg (0,5 mmol) $11\cdot\text{BF}_3$ -at 20 cm³ metanolban oldottuk, majd 1 cm³ 40%-os fluorobórsav oldatot adtunk hozzá. 24 órás állás után dietilétert rétegeztünk rá. A kivált fluorobórsav sót kiszűrtük. A termék (12) o.p.: 217-221°C (dekomponálódással olvadt).

4.2.1.9. A $17\beta,16\beta$ -epoximetilén-3-metoxi-ösztro-1,3,5(10)-trién (5) reakciója acetonitrillel, ciklohexán-karbonsavnitrillel, benzonitrillel, és *p*-szubsztituált benzonitril-származékokkal

596 mg (2 mmol) 5-t és 4 mmol savnitril 4 cm³ szárított CH_2Cl_2 -os oldatához jéghűtés mellett 0,62 cm³ 48%-os (m/m) $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ oldatot (2,1 mmol) csöpögtettünk. Az átalakulást adott időközönként vékonyréteg-kromatográfiával aceton-benzol-petroléter (30:35:35) elegyben történő futtatással ellenőriztük. A teljes átalakulást követően a reakcióelegyre dietilétert rétegeztünk, majd egy napi állás után a kivált BF_3 -komplexből NaHCO_3 telített oldatával szabadítottuk fel a megfelelő bázist. A szerves fázist izzított Na_2SO_4 -tal szárítottuk, majd bepároltuk. A reakciótermékek szétválasztása oszlopkromatográfiával – a 6. táblázatban megadott összetételű– *terc*-butil-metiléter/petroléter eleggyel történt. A fizikai adatok meghatározása és elemanalízise céljából a termékeket (11, 19, 20a-g) acetonból, aceton-petroléter illetve kloroform-metanol oldószerkelegyből kristályosítottuk át. [6. táblázat]

4.2.1.10. A 17 α ,16 α -epoximetilén-3-metoxi-ösztetra-1,3,5(10)-trién (7) reakciója acetonitrillel, benzonitrillel, és *p*-CH₃-benzonitrillel

596 mg (2 mmol) 17 α ,16 α -epoximetilén-3-metoxi-ösztetra-1,3,5(10)-trién (7) és 4 mmol savnitril 4 cm³ szárított CH₂Cl₂-os oldatához jéghűtés mellett 0,62 cm³ 48%-os BF₃·OEt₂-ot (2,1 mmol) csöpögtettünk. Az átalakulást adott időközönként vékonyréteg-kromatográfiával aceton-benzol-petroléter (30:35:35) elegyben történő futtatással ellenőriztük. A teljes átalakulást követően NaHCO₃ telített oldatával majd vízzel mostuk a reakcióelegyet. A szerves fázist izzított Na₂SO₄-tal szárítottuk, majd bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával, *terc*-butil-metiléter/petroléter = 40:60 eluenssel tisztítottuk. A fizikai adatok meghatározására a terméket (21) aceton-víz oldószerkelegyből kristályosítottuk át. [6. táblázat]

6. táblázat:

termék	összegképlet	M _r	T [%] [#]	O.p.[°C]	[α] _D	R _f [*]
11	C ₂₂ H ₂₉ NO ₂	339,48	78 ^c	197-199	+124	0,31 ^c
19*	C ₂₇ H ₃₇ NO ₂	407,59	84 ^d	154-155	+99	0,20 ^c
20a	C ₂₇ H ₃₁ NO ₂	401,54	82 ^b	178-179	+57	0,40 ^c
20b	C ₂₈ H ₃₃ NO ₂	415,41	64 ^c	179-184	+56	0,44 ^c
20c	C ₂₈ H ₃₃ NO ₃	431,57	55 ^e	199-202	+47	0,22 ^c
20d	C ₂₇ H ₃₀ NO ₂ Br	480,44	35 ^a	177-182	+38	0,59 ^c
20e	C ₂₇ H ₃₀ NO ₂ Cl	435,99	30 ^b	178 -180	+41	0,44 ^c
20f	C ₂₇ H ₃₀ NO ₂ F	419,54	32 ^a	152-154	+57	0,45 ^c
20g	C ₂₇ H ₃₀ N ₂ O ₄	446,54	24 ^d	198-202	+32	0,24 ^c
21	C ₂₀ H ₂₆ O ₂	298,42	85 ^c	119-120	+44	0,28 ^c

* A vegyület röntgen-szerkezetvizsgálati adatai a 7. táblázatban találhatók.

[#] Az oszlopkromatográfiás elválasztásnál alkalmazott *terc*-butil-metiléter/petroléter eluens elegyek összetétele: ^a 20:80; ^b 30:70; ^c 40:60; ^d 50:50; ^e 70:30.

^{*} ^c *terc*-butil-metiléter/petroléter = 40:60, ^e *terc*-butil-metiléter/petroléter = 70:30.

11

EI-MS (70eV, m/z): 340 (24%), 339 (M^+ , 100%), 268 (7%), 227 (9%), 186 (15%), 173 (18%), 160 (12%), 147 (14%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.77 (s, 3H, 18- H_3), 1.97 (s, 3H, $\text{N}=\text{C}-\text{CH}_3$), 2.78-2.86 (m, 3H, 6- H_2 és 16a- H_{ax}), 3.63 (m, 1H, 16a- H_{ekv}), 3.77 (s, 3H, 3- OCH_3), 3.89 (d, 1H, $J=9.8$ Hz, 17 α -H), 6.62 (d, 1H, $J=2.5$ Hz, 4-H), 6.72 (dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.5 Hz, 2-H), 7.20 (d, 1H, $J=8.6$ Hz, 1-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 13.2 (C-18), 21.8 ($\text{N}=\text{C}-\text{CH}_3$), 26.2, 27.5, 29.7, 30.1, 31.2, 37.5, 38.2, 44.1, 44.3 (C-13), 47.8, 48.5 (C-16a), 55.2 (3- OCH_3), 84.6 (C-17), 111.5 (C-2), 113.8 (C-4), 126.3 (C-1), 132.3 (C-10), 137.8 (C-5), 157.5 (C-3), 159.1 (C=N).

19

EI-MS (70eV, m/z): 407(M^+ , 100%), 352 (62%), 281 (37%), 173 (30%), 147 (18%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.76 (s, 3H, 18- H_3), 2.82 (dd, 1H, $J=14.8$ Hz, 10.8 Hz, 16a- H_{ax}), 2.86 (m, 2H, 6- H_2), 3.66 (dd, 1H, $J=14.8$ Hz, 7.6 Hz, 16a- H_{ekv}), 3.77 (s, 3H, 3- OCH_3), 3.84 (d, 1H, $J=9.8$ Hz, 17-H), 6.63 (d, 1H, $J=2.4$ Hz, 4-H), 6.72 (dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.4 Hz, 2-H), 7.21 (d, 1H, $J=8.6$ Hz, 1-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 13.1 (C-18), 25.9, 26.0, 26.1, 26.2, 27.5, 29.8, 30.0, 30.1, 30.5, 31.3, 37.6, 38.2, 44.0, 44.1, 44.4 (C-13), 47.9, 48.5 (C-16a), 55.2 (3- OCH_3), 84.5 (C-17), 111.5 (C-2), 113.8 (C-4), 126.3 (C-1), 132.4 (C-10), 137.8 (C-5), 157.5 (C-3), 164.9 (C=N).

20a

EI-MS (70eV, m/z): 401(M^+ , 100%), 268 (11%), 173 (9%), 105 (8%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.86 (s, 3H, 18- H_3), 2.87 (m, 2H, 6- H_2), 3.06 (dd, 1H, $J=14.7$ Hz, 10.8 Hz, 16a- H_{ax}), 3.78 (s, 3H, 3- OCH_3), 3.91 (dd, 1H, $J=14.7$ Hz, 7.4 Hz, 16a- H_{ekv}), 4.10 (d, 1H, $J=9.8$ Hz, 17-H), 6.64 (d, 1H, $J=2.3$ Hz, 4-H), 6.73 (dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.3 Hz, 2-H), 7.23 (d, 1H, $J=8.6$ Hz, 1-H), 7.40 (m, 3H, 3'-, 4'- és 5'-H), 7.97 (d, 2H, $J=8.0$ Hz, 2'- és 6'-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 13.4 (C-18), 26.2, 27.5, 29.7, 31.0, 31.7, 37.7, 38.1, 44.0, 44.6 (C-13), 48.0, 48.9 (C-16a), 55.2 (3- OCH_3), 85.4 (C-17), 111.5 (C-2), 113.8 (C-4),

126.3 (C-1), 127.1 (2C) és 128.0 (2C): (C-2', -6' és C-3', -5'), 130.4 (C-4'), 132.3 (C-10), 134.0 (C-1'), 137.8 (C-5), 157.5 (C-3), 157.7 (C=N).

20b

EI-MS (70eV, m/z): 415 (M^+ , 100%), 268 (22%), 173 (16%), 119 (23%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.85 (s, 3H, 18- H_3), 2.37 (s, 3H, 4'- CH_3), 2.87 (m, 2H, 6- H_2), 3.06 (dd, 1H, $J=14.6$ Hz, 10.8 Hz, 16a- H_{ax}), 3.78 (s, 3H, 3- OCH_3), 3.88 (dd, 1H, $J=14.6$ Hz, 7.4 Hz, 16a- H_{ekv}), 4.08 (d, 1H, $J=9.9$ Hz, 17-H), 6.64 (d, 1H, $J=2.2$ Hz, 4-H), 6.72 (dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.2 Hz, 2-H), 7.18 (d, 2H, $J=8.0$ Hz, 3'- és 5'-H), 7.22 (d, 1-H, $J=8.6$ Hz, 1-H), 7.85 (d, 2H, $J=8.0$ Hz, 2'- és 6'-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 13.4 (C-18), 21.4 (4'- CH_3), 26.3, 27.5, 29.7, 31.0, 31.8, 37.7, 38.1, 44.0, 44.6 (C-13), 48.1, 48.9 (C-16a), 55.2 (3- OCH_3), 85.3 (C-17), 111.6 (C-2), 113.8 (C-4), 126.3 (C-1), 127.0 (2C) és 128.8 (2C): (C-2', -6' és C-3', -5'), 131.3 (C-1'), 132.4 (C-10), 137.8 (C-5), 140.5 (C-4'), 157.5 (C-3), 157.9 (C=N).

20c

EI-MS (70eV, m/z): 431 (M^+ , 100%), 280 (12%), 268 (23%), 147 (14%), 135 (38%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.85 (s, 3H, 18- H_3), 2.86 (m, 2H, 6- H_2), 3.03 (dd, 1H, $J=14.5$ Hz, 10.9 Hz, 16a- H_{ax}), 3.77 (s, 3H, 3- OCH_3), 3.83 (s, 3H, 4'- OMe), 3.86 (dd, 1H, $J=14.5$ Hz, 7.1 Hz, 16a- H_{ekv}), 4.07 (d, 1H, $J=9.9$ Hz, 17-H), 6.63 (d, 1H, $J=2.4$ Hz, 4-H), 6.72 (dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.4 Hz, 2-H), 6.88 (d, 2H, $J=8.7$ Hz, 3'- és 5'-H), 7.21 (d, 1-H, $J=8.6$ Hz, 1-H), 7.91 (d, 2H, $J=8.7$ Hz, 2'- és 6'-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 13.4 (C-18), 26.2, 27.6, 29.8, 31.0, 32.0, 37.7, 38.1, 44.0, 44.6 (C-13), 48.1, 48.8 (C-16a), 55.2 és 55.3 (3- OCH_3 és 4'- OMe), 85.3 (C-17), 111.5 (C-2), 113.3 (2C, C-3' és -5'), 113.8 (C-4), 126.3 (C-1), 126.6, 128.7 (2C, C-2' és -6'), 132.4 (C-10), 137.8 (C-5), 157.5 (C-3), 157.7 és 161.4 (C-4' és C=N).

20d

EI-MS (70eV, m/z): 481 (100%) és 479 (98%): M^+ , 268 (17%), 173 (16%), 147 (15%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.84 (s, 3H, 18- H_3), 2.86 (m, 2H, 6- H_2), 3.03 (dd, 1H, $J=14.8$ Hz, 10.7 Hz, 16a- H_{ax}), 3.78 (s, 3H, 3- OCH_3), 3.89 (dd, 1H, $J=14.8$ Hz, 7.5 Hz, 16a- H_{ekv}), 4.09 (d, 1H, $J=9.8$ Hz, 17-H), 6.64 (d, 1H, $J=2.5$ Hz, 4-H), 6.72 (dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.5

Hz, 2-H), 7.22 (d, 1-H, $J=8.6$ Hz, 1-H), 7.51 (d, 2H, $J=8.6$ Hz, 3'- és 5'-H), 7.83 (d, 2H, $J=8.6$ Hz, 2'- és 6'-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 13.4 (C-18), 26.2, 27.5, 29.7, 31.1, 31.4, 37.7, 38.1, 44.0, 44.6 (C-13), 48.0, 48.9 (C-16a), 55.2 (3-OCH₃), 85.5 (C-17), 111.6 (C-2), 113.8 (C-4), 124.9 (C-4'), 126.3 (C-1), 128.7 (2C) és 131.2 (2C): C-2', -6' és C-3', -5', 132.3 (C-10), 133.0 (C-1'), 137.7 (C-5), 156.8 (C=N), 157.5 (C-3).

20e

EI-MS (70eV, m/z): 437 (35%) és 435 (100%): M^+ , 268 (10%), 208 (11%), 173 (14%), 160 (10%), 147 (11%), 139 (15%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.84 (s, 3H, 18H₃), 2.87 (m, 2H, 6-H₂), 3.04 (dd, 1H, $J=14.8$ Hz, 10.8 Hz, 16a-H_{ax}), 3.78 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.90 (dd, 1H, $J=14.8$ Hz, 7.5 Hz, 16a-H_{ekv}), 4.09 (d, 1H, $J=9.9$ Hz, 17-H), 6.64 (d, 1H, $J=2.6$ Hz, 4-H), 6.72 (dd, 1H, $J=8.5$ Hz, 2.6 Hz, 2-H), 7.21 (d, 1H, $J=8.5$ Hz, 1-H), 7.34 (d, 2H, $J=8.5$ Hz, 3' és 5'-H), 7.90 (d, 2H, $J=8.5$ Hz, 2' és 6'-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 13.4 (C-18), 26.2, 27.6, 29.8, 31.1, 31.5, 37.7, 38.1, 44.1, 44.6 (C-13), 48.0, 48.9 (C-16a), 55.2 (3-OCH₃), 85.5 (C-17), 111.6 (C-2), 113.8 (C-4), 126.3 (C-1), 128.3 (2C) és 128.5 (2C): 2',3',5'-és 6'-C, 132.3 (C-10), 132.5 (C-1'), 136.5 (C-4'), 137.8 (C-5), 156.7 (C=N), 157.5 (C-3),

20f

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.85 (s, 3H, 18-H₃), 2.88 (m, 2H, 6-H₂), 3.04 (dd, 1H, $J=14.7$ Hz, 10.8 Hz, 16a-H_{ax}), 3.78 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.89 (dd, 1H, $J=14.7$ Hz, 7.5 Hz, 16a-H_{ekv}), 4.09 (d, 1H, $J=9.8$ Hz, 17 α -H), 6.64 (d, 1H, $J=2.4$ Hz, 4-H), 6.72 (dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.4 Hz, 2-H), 7.05 (t, 2H, $J=8.5$ Hz, 3'-H, 5'-H), 7.22 (d, 1H, $J=8.6$ Hz, 1-H), 7.97 (dd, 2H, $J=8.5$ Hz, 5.7 Hz, 2'-H, 6'-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 13.4 (C-18), [26.2, 27.5, 29.7, 31.1, 37.7]: [C-6, C-7, C-11, C-12, C-15], 31.6 (C-16), 38.1 (C-8), 44.0 (C-9), 44.6 (C-13), 48.0 (C-14), 48.8 (C-16a), 55.2 (3-OCH₃), 85.5 (C-17), 111.6 (C-2), 113.8 (C-4), 114.9 (2C, $J=9.9$ Hz, C-3', C-5'), 126.3 (C-1), 129.2 (2C, $J=8.5$ Hz, C-2', C-6'), 130.1 (C-1'), 132.3 (C-10), 137.8 (C-5), 156.9 (C(N,O)), 157.5 (C-3), 164.3 ($J=257$ Hz, C-4').

20g

EI-MS (70eV, m/z): 447 (28%), 446 (M^+ , 100%), 173 (14%), 171 (17%), 117 (14%), 106 (14%), 91 (14%), 41 (15%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.85 (s, 3H, 18- H_3), 2.88 (m, 2H, 6- H_2), 3.09 (dd, 1H, $J=15.3$ Hz, 10.5 Hz, 16a- H_{ax}), 3.78 (s, 3H, 3- OCH_3), 3.97 (dd, 1H, $J=15.3$ Hz, 7.6 Hz, 16a- H_{ekv}), 4.15 (d, 1H, $J=9.8$ Hz, 17-H), 6.64 (d, 1H, $J=2.4$ Hz, 4-H), 6.72 (dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.4 Hz, 2-H), 7.22 (d, 1-H, $J=8.6$ Hz, 1-H), 8.11 (d, 2H, $J=8.8$ Hz) és 8.23 (d, 2H, $J=8.8$ Hz): 2'-, 6'- és 3'-, 5'-H),

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 13.4 (C-18), 26.2, 27.5, 29.7, 31.0, 31.2, 37.6, 38.1, 44.0, 44.6 (C-13), 48.0, 49.2 (C-16a), 55.2 (3- OCH_3), 85.7 (C-17), 111.6 (C-2), 113.8 (C-4), 123.2 (2C, C-3' és -5'), 126.3 (C-1), 128.0 (2C, C-2' és -6'), 132.1 (C-10), 137.7 (C-5), 139.8 (C-1'), 149.0 (C-4'), 155.5 (C=N), 157.5 (C-3).

21

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.07 (d, 3H, $J=6.9$ Hz, 17- CH_3), 2.92 (m, 2H, 6- H_2), 3.62 és 3.71 (2×m, 2×1H, 16a- H_2), 3.78 (s, 3H, 3- OCH_3), 6.65 (d, 1H, $J=2.7$ Hz, 4-H), 6.71 (dd, 1H, $J=8.5$ Hz, 2.7 Hz, 2-H), 7.25 (d, 1H, $J=8.5$ Hz, 1-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 19.1 (17- CH_3), [24.0, 26.7, 27.1, 30.0, 35.0]:[C-6, C-7, C-11, C-12, C-15], [39.7, 41.2, 44.4, 48.5]:[C-8, C-9, C-16, C-17], 55.2 (3- OCH_3), 66.7 (C-16a), 111.3 (C-2), 113.9 (C-4), 125.9 (C-1), 132.9 (C-10), [135.6, 137.9]:[C-13, C-14], 138.2 (C-5), 157.6 (C-3).

7. táblázat:

Röntgen-szerkezetvizsgálati adatok a **19** vegyülethez

(a kristályrendszer ortorombos, a kristálméret: 0,5 × 0,4 × 0,4 mm, T= 133K)

	Atomkoordináták [Å]		
	x	y	z
O(3)	0.4075(3)	0.1836(1)	0.1628(1)
O(17)	0.5548(3)	0.8687(1)	0.0737(1)
N(16A)	0.2810(3)	0.9616(1)	0.0836(1)
C(1)	0.6512(4)	0.3907(2)	0.1517(1)
C(2)	0.6157(4)	0.3026(2)	0.1500(1)
C(3)	0.4345(4)	0.2708(2)	0.1703(1)
C(4)	0.2987(4)	0.3264(2)	0.1962(1)

Atomkoordináták [Å]			
	x	y	z
C(5)	0.3342(4)	0.4154(2)	0.1992(1)
C(6)	0.1781(4)	0.4715(2)	0.2283(1)
C(7)	0.2403(4)	0.5657(2)	0.2363(1)
C(8)	0.3519(4)	0.5955(2)	0.1775(1)
C(9)	0.5482(4)	0.5464(2)	0.1735(1)
C(10)	0.5111(4)	0.4491(2)	0.1751(1)
C(11)	0.6737(4)	0.5753(2)	0.1165(1)
C(12)	0.6983(4)	0.6744(2)	0.1128(1)
C(13)	0.4992(4)	0.7207(2)	0.1158(1)
C(14)	0.3947(4)	0.6918(2)	0.1770(1)
C(15)	0.2261(4)	0.7562(2)	0.1855(1)
C(16)	0.3141(4)	0.8427(2)	0.1624(1)
C(17)	0.5102(4)	0.8181(2)	0.1294(1)
C(18)	0.3795(4)	0.7035(2)	0.556(1)
C(16A)	0.1795(4)	0.8927(2)	0.1183(1)
C(3O)	0.2125(4)	0.1516(2)	0.1727(1)
CNO	0.4530(4)	0.9443(2)	0.0639(1)
C(1')	0.5707(4)	1.0056(2)	0.0238(1)
C(2')	0.7545(4)	1.0386(2)	0.0582(1)
C(3')	0.8768(4)	1.0984(2)	0.0159(1)
C(4')	0.7527(4)	1.1726(2)	-0.0096(1)
C(5')	0.5704(4)	1.1390(2)	-0.0430(1)
C(6')	0.4480(4)	1.0814(2)	0.0003(1)

Kötéshosszak [Å]			
O(3)-C(3)	1.376(3)	C(9)-C(11)	1.544(3)
O(3)-C(3O)	1.428(3)	C(11)-C(12)	1.549(3)
O(17)-CNO	1.377(3)	C(12)-C(13)	1.530(3)
O(17)-C(17)	1.449(3)	C(13)-C(18)	1.535(3)
N(16A)-CNO	1.267(3)	C(13)-C(17)	1.541(3)
N(16A)-C(16A)	1.469(3)	C(13)-C(14)	1.543(3)
C(1)-C(2)	1.390(3)	C(14)-C(15)	1.530(3)
C(1)-C(10)	1.403(3)	C(15)-C(16)	1.549(3)
C(2)-C(3)	1.392(4)	C(16)-C(16A)	1.519(3)
C(3)-C(4)	1.376(4)	C(16)-C(17)	1.550(3)
C(4)-C(5)	1.404(3)	CNO-C(1')	1.505(3)
C(5)-C(10)	1.405(3)	C(1')-C(6')	1.526(3)
C(5)-C(6)	1.503(4)	C(1')-C(2')	1.532(4)
C(6)-C(7)	1.531(3)	C(2')-C(3')	1.534(4)
C(7)-C(8)	1.529(3)	C(3')-C(4')	1.526(4)
C(8)-C(14)	1.523(3)	C(4')-C(5')	1.516(4)
C(8)-C(9)	1.537(3)	C(5')-C(6')	1.525(3)
C(9)-C(10)	1.532(3)		

Kötésszögek [°]			
C(3)-O(3)-C(3O)	116.7(2)	C(18)-C(13)-C(17)	110.6(2)
CNO-O(17)-C(17)	118.74(19)	C(12)-C(13)-C(14)	107.63(19)
CNO-N(16A)-C(16A)	116.2(2)	C(18)-C(13)-C(14)	113.8(2)
C(2)-C(1)-C(10)	121.9(2)	C(17)-C(13)-C(14)	98.67(18)
C(1)-C(2)-C(3)	119.5(2)	C(8)-C(14)-C(15)	119.9(2)
O(3)-C(3)-C(4)	125.1(2)	C(8)-C(14)-C(13)	112.31(19)
O(3)-C(3)-C(2)	115.5(2)	C(15)-C(14)-C(13)	104.63(18)
C(4)-C(3)-C(2)	119.5(2)	C(14)-C(15)-C(16)	104.0(2)
C(3)-C(4)-C(5)	121.4(2)	C(16A)-C(16)-C(15)	114.0(2)
C(4)-C(5)-C(10)	119.7(2)	C(16A)-C(16)-C(17)	111.4(2)
C(4)-C(5)-C(6)	117.9(2)	C(15)-C(16)-C(17)	105.03(19)
C(10)-C(5)-C(6)	122.3(2)	O(17)-C(17)-C(13)	113.04(19)
C(5)-C(6)-C(7)	113.9(2)	O(17)-C(17)-C(16)	114.3(2)
C(8)-C(7)-C(6)	109.7(2)	C(13)-C(17)-C(16)	106.5(2)
C(14)-C(8)-C(7)	113.5(2)	N(16A)-C(16A)-C(16)	113.5(2)
C(14)-C(8)-C(9)	108.8(2)	N(16A)-CNO-O(17)	126.3(2)
C(7)-C(8)-C(9)	108.9(2)	N(16A)-CNO-C(1')	122.7(2)
C(10)-C(9)-C(8)	110.3(2)	O(17)-CNO-C(1')	111.0(2)
C(10)-C(9)-C(11)	113.3(2)	CNO-C(1')-C(6')	112.5(2)
C(8)-C(9)-C(11)	112.12(19)	CNO-C(1')-C(2')	112.0(2)
C(1)-C(10)-C(5)	117.8(2)	C(6')-C(1')-C(2')	109.9(2)
C(1)-C(10)-C(9)	121.2(2)	C(1')-C(2')-C(3')	111.4(2)
C(5)-C(10)-C(9)	121.0(2)	C(4')-C(3')-C(2')	111.4(2)
C(9)-C(11)-C(12)	112.8(2)	C(5')-C(4')-C(3')	110.8(2)
C(13)-C(12)-C(11)	111.7(2)	C(4')-C(5')-C(6')	111.4(2)
C(12)-C(13)-C(18)	110.5(2)	C(5')-C(6')-C(1')	110.6(2)
C(12)-C(13)-C(17)	115.2(2)		

4.2.2.1. *A 16-azidometil-3-metoxi-ösztira-1,3,5(10)-trién-17-ol cisz izomerjeinek (13a, 16a) reakciója p-NO₂-benzaldehyddel, benzaldehyddel és acetaldehyddel*

342 mg (1 mmol) *cisz*-16-azidometil-3-metoxi-ösztira-1,3,5(10)-trién-17-ol izomert (**13a**, **16a**) és 2,5 mmol aldehidet 3 cm³ CH₂Cl₂-ban oldottunk, majd 2 cm³ 2 mmol BF₃ tartalmú BF₃·OEt₂ CH₂Cl₂-os oldatát csöpögtettük szobahőmérsékleten a reakcióelegyhez. A reakciót enyhe N₂ fejlődés és pirosas színeződés kísérte. Az átalakulást adott időközönként vékonyréteg kromatográfiával *terc*-butil-metiléter-petroléter elegyben történő futtatással ellenőriztük. A teljes átalakulást követően a BF₃-komplexekből NaHCO₃ telített oldatával szabadítottuk fel a megfelelő bázist. A szerves fázist izzított Na₂SO₄-tal szárítottuk, majd bepároltuk. A reakciótermékek tisztítása oszlopkromatográfiával, – a 8. táblázatban megadott összetételű– *terc*-butil-metiléter/petroléter eleggyel történt. A fizikai adatok meghatározása céljából a termékeket acetontól, illetve kloroform-metanol oldószerkelegyből kristályosítottuk

át (13a-ból keletkezett: 11, 20a-o; 16a-ból keletkezett: 22a,b, 23a-c, 24). [8. táblázat]

8. táblázat:

termék	katalizátor	összegképlet	M _r	T [%] [#]	o.p. [°C]	[α] _D	R _f [*]
20a	BF ₃ ·OEt ₂	C ₂₇ H ₃₁ NO ₂	401,54	82 ^b	178-179	+57	0,40 ^c
20a	SnCl ₄	C ₂₇ H ₃₁ NO ₂	401,54	60 ^b	178-179	+57	0,40 ^c
20a	H ₂ SO ₄	C ₂₇ H ₃₁ NO ₂	401,54	45 ^b	178-179	+57	0,40 ^c
20a	H ₃ P(W ₃ O ₁₀) ₄	C ₂₇ H ₃₁ NO ₂	401,54	17 ^b	178-179	+57	0,40 ^c
11	BF ₃ ·OEt ₂	C ₂₂ H ₂₉ NO ₂	339,48	91 ^c	197-199	+124	0,31 ^c
20b	BF ₃ ·OEt ₂	C ₂₈ H ₃₃ NO ₂	415,41	30 ^c	179-182	+56	0,44 ^c
20c	BF ₃ ·OEt ₂	C ₂₈ H ₃₃ NO ₃	431,57	73 ^e	199-202	+47	0,22 ^c
20d	BF ₃ ·OEt ₂	C ₂₇ H ₃₀ NO ₂ Br	480,44	78 ^a	179-181	+38	0,59 ^c
20e	BF ₃ ·OEt ₂	C ₂₇ H ₃₀ NO ₂ Cl	435,99	88 ^b	178-180	+41	0,44 ^c
20f	BF ₃ ·OEt ₂	C ₂₇ H ₃₀ NO ₂ F	419,54	82 ^a	152-154	+57	0,45 ^c
20g	BF ₃ ·OEt ₂	C ₂₇ H ₃₀ N ₂ O ₄	446,54	92 ^d	199-201	+32	0,24 ^e
20h	BF ₃ ·OEt ₂	C ₂₇ H ₃₀ N ₂ O ₄	446,54	65 ^c	187-188	+26	0,43 ^e
20i	BF ₃ ·OEt ₂	C ₂₇ H ₃₀ N ₂ O ₄	446,54	30 ^b	197-199	-178	0,56 ^e
20j	BF ₃ ·OEt ₂	C ₂₈ H ₃₀ N ₂ O ₂	426,56	79 ^c	127-129	+36	0,26 ^c
20k	BF ₃ ·OEt ₂	C ₂₈ H ₃₁ NO ₃	429,56	75 ^c	205-208	+42	0,31 ^c
20l	BF ₃ ·OEt ₂	C ₂₉ H ₃₃ N ₂ O ₄	459,59	87 ^d	170-173	+43	0,37 ^c
20m	BF ₃ ·OEt ₂	C ₂₇ H ₃₀ NO ₂ Cl	435,99	62 ^b	158-160	+42	0,57 ^c
20n	BF ₃ ·OEt ₂	C ₂₇ H ₃₀ NO ₂ Cl	435,99	26 ^c	157-159	+13	0,22 ^c
20o	BF ₃ ·OEt ₂	C ₂₉ H ₃₆ N ₂ O ₂	444,62	22 ^e	184-185	+114	0,16 ^e
22a	BF ₃ ·OEt ₂	C ₂₇ H ₃₀ N ₂ O ₄	446,54	70 ^d	165-167	+10	0,36 ^e
23a	BF ₃ ·OEt ₂	C ₂₇ H ₃₀ N ₂ O ₄	446,54	22 ^d	179-181	+80	0,15 ^e
22b	BF ₃ ·OEt ₂	C ₂₇ H ₃₁ NO ₂	401,54	66 ^b	144-146	-10	0,39 ^c
23b	BF ₃ ·OEt ₂	C ₂₇ H ₃₁ NO ₂	401,54	10 ^b	159-161	+93	0,34 ^c
23c	BF ₃ ·OEt ₂	C ₂₂ H ₂₉ NO ₂	339,48	13 ^e	olaj	+85	0,35 ^e
24	BF ₃ ·OEt ₂	C ₂₄ H ₃₃ NO ₄	399,53	74 ^e	202-205	+64	0,59 ^c

[#] Az oszlopkromatográfiás elválasztásnál alkalmazott *terc*-butil-metiléter/diklórmétán eluens elegyek összetétele: ^a 20:80; ^b 30:70; ^c 40:60; ^d 50:50; ^e 70:30.

^{*} ^c *terc*-butil-metiléter/diklórmétán = 40:60, ^e *terc*-butil-metiléter/petroléter = 70:30.

20h

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.85 (s, 3H, 18- H_3), 2.88 (m, 2H, 6- H_2), 3.09 (dd, 1H, $J=15.2$ Hz, 10.6 Hz, 16a- H_{ax}), 3.78 (s, 3H, 3- OCH_3), 3.96 (dd, 1H, $J=15.2$ Hz, 7.4 Hz, 16a- H_{ekv}), 4.16 (d, 1H, $J=9.8$ Hz, 17 α -H), 6.64 (d, 1H, $J=2.7$ Hz, 4-H), 6.72 (dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.7 Hz, 2-H), 7.22 (d, 1H, $J=8.6$ Hz, 1-H), 7.56 (t, 1H, $J=8.0$ Hz, 5'-H), [8.27 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 8.31 (d, 1H, $J=8.0$ Hz)]:[4'-H, 6'-H], 8.79 (s, 1H, 2'-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 13.3 (C-18), [26.2, 27.5, 29.7, 31.2, 37.6]:[C-6, C-7, C-11, C-12, C-15], 31.0 (C-16), 38.1 (C-8), 44.0 (C-9), 44.6 (C-13), 47.9 (C-14), 49.0 (C-16a), 55.2 (3- OCH_3), 85.7 (C-17), 111.6 (C-2), 113.8 (C-4), 122.2 (C-2'), 124.9 (C-4'), 126.3 (C-1), 129.0 (C-5'), 132.2 (C-10), 133.0 (C-6'), 135.9 (C-1'), 137.7 (C-5), 148.3 (C-3'), 155.2 (C(N,O)), 157.6 (C-3).

20i

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.84 (s, 3H, 18- H_3), 2.87 (m, 2H, 6- H_2), 3.02 (dd, 1H, $J=14.5$ Hz, 11.2 Hz, 16a- H_{ax}), 3.77 (s, 3H, 3- OCH_3), 3.92 (dd, 1H, $J=14.5$ Hz, 7.3 Hz, 16a- H_{ekv}), 3.99 (d, 1H, $J=8.8$ Hz, 17 α -H), 6.63 (d, 1H, $J=2.6$ Hz, 4-H), 6.71 (dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.6 Hz, 2-H), 7.19 (d, 1H, $J=8.6$ Hz, 1-H), 7.53 (t, 1H, $J=7.6$ Hz, 4'-H), 7.60 (t, 1H, $J=7.6$ Hz, 5'-H), [7.78 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.81 (d, 1H, $J=7.6$ Hz)]:[3'-H, 6'-H].

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 13.4 (C-18), [26.1, 27.5, 29.7, 30.7, 37.3]:[C-6, C-7, C-11, C-12, C-15], 30.7 (C-16), 38.1 (C-8), 44.0 (C-9), 44.4 (C-13), 47.8 (C-14), 48.9 (C-16a), 55.2 (3- OCH_3), 87.3 (C-17), 111.5 (C-2), 113.8 (C-4), 123.7 (C-3'), 126.3 (C-1), 129.9 (C-1'), 130.3 (C-6'), 131.0 (C-4'), 132.2 (C-10), 132.3 (C-5'), 137.7 (2C, C-5, C-2'), 157.0 (C(N,O)), 157.5 (C-3).

20j

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.84 (s, 3H, 18- H_3), 2.88 (m, 2H, 6- H_2), 3.08 (dd, 1H, $J=15.3$ Hz, 10.6 Hz, 16a- H_{ax}), 3.78 (s, 3H, 3- OCH_3), 3.95 (dd, 1H, $J=15.3$ Hz, 7.5 Hz, 16a- H_{ekv}), 4.13 (d, 1H, $J=9.8$ Hz, 17 α -H), 6.64 (d, 1H, $J=2.6$ Hz, 4-H), 6.72 (dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.6 Hz, 2-H), 7.22 (d, 1H, $J=8.6$ Hz, 1-H), 7.67 (d, 2H, $J=8.4$ Hz, 3'-H, 5'-H), 8.07 (d, 2H, $J=8.4$ Hz, 2'-H, 6'-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 13.3 (C-18), [26.2, 27.5, 29.7, 31.2, 37.6]:[C-6, C-7, C-11, C-12, C-15], 31.1 (C-16), 38.1 (C-8), 44.0 (C-9), 44.6 (C-13), 47.9 (C-14), 49.1 (C-

16a), 55.2 (3-OCH₃), 85.7 (C-17), 111.6 (C-2), 113.7 (C-4'), 113.8 (C-4), 118.6 (4'-CN), 126.3 (C-1), 127.7 (2C, C-2', C-6'), 131.9 (2C, C-3', C-5'), 132.2 (C-10), 137.7 (C-5), 138.2 (C-1'), 155.8 (C(N,O)), 157.6 (C-3).

20k

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.86 (s, 3H, 18-H₃), 2.88 (m, 2H, 6-H₂), 3.09 (dd, 1H, *J*=15.1 Hz, 10.6 Hz, 16a-H_{ax}), 3.78 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.95 (dd, 1H, *J*=15.1 Hz, 7.7 Hz, 16a-H_{ekv}), 4.14 (d, 1H, *J*=9.8 Hz, 17α-H), 6.64 (d, 1H, *J*=2.7 Hz, 4-H), 6.72 (dd, 1H, *J*=8.5 Hz, 2.7 Hz, 2-H), 7.22 (d, 1H, *J*=8.5 Hz, 1-H), 7.90 (d, 2H, *J*=8.4 Hz, 2'-H, 6'-H), 8.13 (d, 2H, *J*=8.4 Hz, 3'-H, 5'-H), 10.06 (s, 1H, 4'-CHO).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 13.4 (C-18), [26.2, 27.5, 29.7, 31.2, 37.6]:[C-6, C-7, C-11, C-12, C-15], 31.2 (C-16), 38.1 (C-8), 44.0 (C-9), 44.6 (C-13), 48.0 (C-14), 49.2 (C-16a), 55.2 (3-OCH₃), 85.6 (C-17), 111.6 (C-2), 113.8 (C-4), 126.3 (C-1), 127.7 (2C, C-2', C-6'), 129.4 (2C, C-3', C-5'), 132.2 (C-10), 137.5 (C-4'), 137.7 (C-5), 139.5 (C-1'), 156.5 (C(N,O)), 157.6 (C-3), 191.9 (4'-CHO).

20l

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.85 (s, 3H, 18-H₃), 2.31 (s, 3H, 4'-O-CO-CH₃), 2.88 (m, 2H, 6-H₂), 3.05 (dd, 1H, *J*=14.6 Hz, 10.6 Hz, 16a-H_{ax}), 3.79 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.91 (dd, 1H, *J*=14.6 Hz, 7.0 Hz, 16a-H_{ekv}), 4.09 (d, 1H, *J*=9.6 Hz, 17α-H), 6.64 (d, 1H, *J*=2.4 Hz, 4-H), 6.73 (dd, 1H, *J*=8.5 Hz, 2.4 Hz, 2-H), 7.12 (d, 2H, *J*=8.7 Hz, 3'-H, 5'-H), 7.23 (d, 1H, *J*=8.5 Hz, 1-H), 8.00 (d, 2H, *J*=8.7 Hz, 2'-H, 6'-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 13.3 (C-18), 21.1 (4'-O-CO-CH₃), [26.2, 27.6, 29.7, 31.1, 37.7]:[C-6, C-7, C-11, C-12, C-15], 31.6 (C-16), 38.0 (C-8), 44.0 (C-9), 44.1 (C-13), 48.2 (C-14), 48.9 (C-16a), 55.2 (3-OCH₃), 85.4 (C-17), 111.5 (C-2), 113.8 (C-4), 121.2 (2C, C-3', C-5'), 126.3 (C-1), 128.5 (2C, C-2', C-6'), 128.7 (C-1'), 131.7 (C-4'), 132.3 (C-10), 137.8 (C-5), 156.9 (C(N,O)), 157.5 (C-3), 169.1 (4'-O-CO).

20m

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.84 (s, 3H, 18-H₃), 2.87 (m, 2H, 6-H₂), 3.05 (dd, 1H, *J*=14.4 Hz, 10.4 Hz, 16a-H_{ax}), 3.78 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.91 (dd, 1H, *J*=14.4 Hz, 7.2 Hz, 16a-H_{ekv}), 4.10 (d, 1H, *J*=10.0 Hz, 17α-H), 6.64 (d, 1H, *J*=2.4 Hz, 4-H), 6.72 (dd, 1H, *J*=8.6 Hz,

2.4 Hz, 2-H), 7.22 (d, 1H, $J=8.6$ Hz, 1-H), 7.31 (t, 1H, $J=8.0$ Hz, 5'-H), 7.39 (d, 1H, $J=8.0$ Hz, 4'-H), 7.86 (d, 1H, $J=8.0$ Hz, 6'-H), 7.95 (s, 1H, 2'-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 13.3 (C-18), [26.2, 27.5, 29.7, 31.1, 37.6]:[C-6, C-7, C-11, C-12, C-15], 31.4 (C-16), 38.1 (C-8), 44.0 (C-9), 44.6 (C-13), 48.0 (C-14), 49.0 (C-16a), 55.2 (3-OCH₃), 85.5 (C-17), 111.6 (C-2), 113.8 (C-4), 125.3 (C-6'), 126.3 (C-1), 127.3 (C-2'), 129.3 (C-5'), 130.3 (C-4'), 132.3 (C-10), 134.2 (C-3'), 135.9 (C-1'), 137.7 (C-5), 156.3 (C(N,O)), 157.5 (C-3).

20n

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.89 (s, 3H, 18-H₃), 2.87 (m, 2H, 6-H₂), 3.04 (dd, 1H, $J=14.4$ Hz, 11.2 Hz, 16a-H_{ax}), 3.76 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.90 (dd, 1H, $J=14.4$ Hz, 7.4 Hz, 16a-H_{ekv}), 4.15 (d, 1H, $J=9.8$ Hz, 17 α -H), 6.63 (d, 1H, $J=2.3$ Hz, 4-H), 6.70 (dd, 1H, $J=8.5$ Hz, 2.3 Hz, 2-H), 7.19 (d, 1H, $J=8.5$ Hz, 1-H), 7.25 (t, 1H, $J=7.4$ Hz, 5'-H), 7.30 (t, 1H, $J=7.4$ Hz, 4'-H), 7.38 (d, 1H, $J=7.4$ Hz, 3'-H), 7.56 (d, 1H, $J=7.4$ Hz, 6'-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 13.4 (C-18), [26.2, 27.5, 29.7, 30.9, 37.5]:[C-6, C-7, C-11, C-12, C-15], 31.8 (C-16), 38.1 (C-8), 44.0 (C-9), 44.4 (C-13), 48.0 (C-14), 49.1 (C-16a), 55.2 (3-OCH₃), 85.8 (C-17), 111.5 (C-2), 113.8 (C-4), 126.3 (C-1), 126.5 (C-5'), [130.0, 130.4, 130.7]:[C-3', C-4', C-6'], 132.2 (C-10), 132.7 (C-2'), 134.7 (C-1'), 137.7 (C-5), 157.6 (C-3), 158.6 (C(N,O)).

20o

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.86 (s, 3H, 18-H₃), 2.86 (m, 2H, 6-H₂), 2.99 (s, 6H, 4'-N(CH₃)₂), 3.03 (dd, 1H, $J=14.2$ Hz, 11.0 Hz, 16a-H_{ax}), 3.77 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.84 (dd, 1H, $J=14.2$ Hz, 7.3 Hz, 16a-H_{ekv}), 4.04 (d, 1H, $J=12.4$ Hz, 17 α -H), 6.63 (d, 1H, $J=2.6$ Hz, 4-H), 6.67 (d, 2H, $J=9.0$ Hz, 3'-H, 5'-H), 6.71 (dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.6 Hz, 2-H), 7.21 (d, 1H, $J=8.6$ Hz, 1-H), 7.84 (d, 2H, $J=9.0$ Hz, 2'-H, 6'-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 13.4 (C-18), [26.3, 27.6, 29.8, 30.9, 37.8]:[C-6, C-7, C-11, C-12, C-15], 32.5 (C-16), 38.1 (C-8), 40.2 (2C, 4'-N(CH₃)₂), 44.0 (C-9), 44.6 (C-13), 48.1 (C-14), 48.7 (C-16a), 55.2 (3-OCH₃), 85.2 (C-17), 111.2 (2C, C-3', C-5'), 111.5 (C-2), 113.8 (C-4), 121.6 (C-1'), 126.3 (C-1), 128.3 (2C, C-2', C-6'), 132.4 (C-10), 137.8 (C-5), 152.5 (C-4'), 157.5 (C-3), 158.6 (C(N,O)).

22a

EI-MS (70 eV, m/z): 446 (M^+ , 100%), 173 (15%), 171 (12%), 147 (11%), 121 (6%), 93 (7%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.90 (s, 3H, 18- H_3), 2.76 (m, 2H, 6- H_2), 3.67 (m, 2H, 16a- H_2), 3.77 (s, 3H, 3- OCH_3), 4.30 (d, 1H, $J=5.5$ Hz, 17 β -H), 6.59 (d, 1H, $J=2.7$ Hz, 4-H), 6.70 (dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.7 Hz, 2-H), 7.18 (d, 1H, $J=8.6$ Hz, 1-H), 8.14 (d, 2H, $J=8.9$ Hz, 2'-H, 6'-H), 8.23 (d, 2H, $J=8.9$ Hz, 3'-H, 5'-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 17.1 (C-18), [26.0, 27.9, 29.8, 31.0, 31.2]:[C-6, C-7, C-11, C-12, C-15], [32.7, 39.0, 43.6]:[C-8, C-9, C-16], 45.9 (C-16a), 47.5 (C-13), 49.0 (C-14), 55.2 (3- OCH_3), 85.6 (C-17), 111.5 (C-2), 113.8 (C-4), 123.3 (2C, C-3', C-5'), 126.2 (C-1), 127.9 (2C, C-2', C-6'), 132.2 (C-10), 137.8 (C-5), 139.8 (C-1'), 149.1 (C-4'), 155.5 (C(N,O)), 157.5 (C-3).

23a

EI-MS (70 eV, m/z): 446 (M^+ , 100%), 417 (10%), 268 (7%), 205 (6%), 173 (10%), 147 (7%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.84 (s, 3H, 18- H_3), 2.68 (m, 1H, 16-H), 2.84 (m, 2H, 6- H_2), 3.76 (s, 3H, 3- OCH_3), 3.95 (d, 1H, $J=5.1$ Hz, 17 β -H), 5.57 (t, 1H, $J=2.9$ Hz, CH(N,O)), 6.62 (d, 1H, $J=2.6$ Hz, 4-H), 6.71 (dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.7 Hz, 2-H), 7.20 (d, 1H, $J=8.6$ Hz, 1-H), 7.79 (d, 2H, $J=8.5$ Hz, 2'-H, 6'-H), 8.03 (t, 1H, $J=2.7$ Hz, 16a-H), 8.23 (d, 2H, $J=8.5$ Hz, 3'-H, 5'-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 16.4 (C-18), [26.0, 28.0, 28.9, 29.8, 30.7]:[C-6, C-7, C-11, C-12, C-15], [38.1, 38.8, 43.4, 47.1]:[C-8, C-9, C-14, C-16], 46.6 (C-13), 55.2 (3- OCH_3), [82.5, 85.2]:[CH(N,O), C-17], 111.6 (C-2), 113.8 (C-4), 123.4 (2C, C-3', C-5'), 126.3 (C-1), 127.6 (2C, C-2', C-6'), 132.4 (C-10), 137.8 (C-5), 147.5 (C-4'), 147.9 (C-1'), 157.5 (C-3), 165.1 (C-16a).

22b

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.89 (s, 3H, 18- H_3), 2.83 (m, 2H, 6- H_2), 3.64 (d, 2H, $J=3.5$ Hz, 16a- H_2), 3.76 (s, 3H, 3- OCH_3), 4.26 (d, 1H, $J=5.5$ Hz, 17 β -H), 6.59 (d, 1H, $J=2.4$ Hz, 4-H), 6.69 (dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.4 Hz, 2-H), 7.19 (d, 1H, $J=8.6$ Hz, 1-H), 7.39 (m, 3H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 7.98 (d, 2H, $J=7.2$ Hz, 2'-H, 6'-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 17.4 (C-18), [26.1, 27.9, 29.8, 30.9, 31.2]:[C-6, C-7, C-11, C-12, C-15], [32.9, 39.1, 43.6]:[C-8, C-9, C-16], 45.6 (C-16a), 47.5 (C-13), 48.8 (C-

14), 55.2 (3-OCH₃), 85.1 (C-17), 111.5 (C-2), 113.8 (C-4), 126.2 (C-1), [127.0 (2C), 128.1 (2C)]:[C-2', C-6', C-3', C-5'], 130.3 (C-4'), 132.5 (C-10), 134.2 (C-1'), 137.9 (C-5), [157.4, 157.5]:[C-3, C(N,O)].

23b

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.82 (s, 3H, 18-H₃), 2.58 (m, 1H, 16-H), 2.82 (m, 2H, 6-H₂), 3.76 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.91 (d, 1H, *J*=5.1 Hz, 17β-H), 5.52 (m, 1H, CH(N,O)), 6.62 (d, 1H, *J*=2.7 Hz, 4-H), 6.70 (dd, 1H, *J*=7.7 Hz, 2.7 Hz, 2-H), 7.20 (d, 1H, *J*=7.7 Hz, 1-H), 7.30 (t, 1H, *J*=7.4 Hz, 4'-H), 7.38 (t, 2H, *J*=7.4 Hz, 3'-H, 5'-H), 7.58 (d, 2H, *J*=7.4 Hz, 2'-H, 6'-H), 8.01 (s, 1H, 16a-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 16.4 (C-18), [26.0, 27.9, 29.0, 29.8, 30.7]:[C-6, C-7, C-11, C-12, C-15], [37.9, 38.8, 43.4, 47.0]:[C-8, C-9, C-14, C-16], 46.6 (C-13), 55.2 (3-OCH₃), [82.2, 86.2]:[C-17, CH(N,O)], 111.5 (C-2), 113.8 (C-4), 126.3 (C-1), 126.5 (2C, C-2', C-6'), 127.8 (C-4'), 128.2 (2C, C-3', C-5'), 132.6 (C-10), 137.8 (C-5), 141.1 (C-1'), 157.4 (C-3), 164.2 (C-16a).

23c

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.77 (s, 3H, 18-H₃), 1.42 (d, 3H, *J*=6.2 Hz, CH₃-CH(N,O)), 2.86 (m, 2H, 6-H₂), 3.67 (d, 1H, *J*=5.0 Hz, 17β-H), 3.77 (s, 3H, 3-OCH₃), 4.60 (m, 1H, CH(N,O)), 6.62 (d, 1H, *J*=2.6 Hz, 4-H), 6.71 (dd, 1H, *J*=8.5 Hz, 2.6 Hz, 2-H), 7.21 (d, 1H, *J*=8.5 Hz, 1-H), 7.88 (t, 1H, *J*=2.5 Hz, 16a-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 16.5 (C-18), 22.8 (CH₃-CH(N,O)), [26.0, 28.0, 28.9, 29.9, 30.5]:[C-6, C-7, C-11, C-12, C-15], [37.7, 38.8, 43.4, 46.8]:[C-8, C-9, C-14, C-16], 46.3 (C-13), 55.2 (3-OCH₃), [82.0, 82.9]:[C-17, CH(N,O)], 111.5 (C-2), 113.8 (C-4), 126.3 (C-1), 132.7 (C-10), 137.9 (C-5), 157.5 (C-3), 163.8 (C-16a).

24

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.84 (s, 3H, 18-H₃), 1.96 (s, 3H, 16a-NH-CO-CH₃), 2.08 (s, 3H, 17-O-CO-CH₃), 2.84 (m, 2H, 6-H₂), 3.05 és 3.50 (2×m, 2×1H, 16a-H₂), 3.77 (s, 3H, 3-OCH₃), 5.00 (d, 1H, *J*=5.3 Hz, 17β-H), 5.82 (br s, 1H, 16a-NH), 6.62 (d, 1H, *J*=2.5 Hz, 4-H), 6.70 (dd, 1H, *J*=8.6 Hz, 2.5 Hz, 2-H), 7.18 (d, 1H, *J*=8.6 Hz, 1-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 17.0 (C-18), 21.0 (17-O-CO- CH_3), 23.3 (16a-NH-CO- CH_3), [25.9, 27.9, 28.9, 29.8, 31.6]:[C-6, C-7, C-11, C-12, C-15], [38.9, 40.2, 43.5]:[C-8, C-9, C-16], 39.6 (C-16a), 46.0 (C-13), 48.2 (C-14), 55.2 (3-OCH₃), 81.8 (C-17), 111.5 (C-2), 113.8 (C-4), 126.2 (C-1), 132.3 (C-10), 137.8 (C-5), 157.5 (C-3), 170.3 (16a-NH-CO), 171.5 (17-O-CO).

4.2.3.1. *A 16-azidometil-3-metoxi-öszttra-1,3,5(10)-trién-17-ol transz izomerjeinek (15a, 14a) reakciója aromás aldehidekkel*

342 mg (1 mmol) *transz*-16-azidometil-3-metoxi-öszttra-1,3,5(10)-trién-17-ol izomert (15a, 14a) és 3 mmol *p*-NO₂-benzaldehydet (425 mg) illetve benzaldehydet (0,3 cm³) 3 cm³ CH₂Cl₂-ban oldottunk, majd 2 cm³ 2 mmol BF₃ tartalmú BF₃·OEt₂ CH₂Cl₂-os oldatát csöpögtettük szobahőmérsékleten a reakcióelegyhez. Az átalakulást adott időközönként vékonyréteg-kromatográfiával *terc*-butil-metiléter-diklórmétán elegyben történő futtatással ellenőriztük. A teljes átalakulást követően, (24 óra) NaHCO₃ telített oldatával semlegesítettük a reakcióelegyet, majd vízzel mostuk. A szerves fázist izzított Na₂SO₄-tal szárítottuk, majd bepároltuk. A reakciótermék tisztítása oszlopkromatográfiával – a 9. táblázatban megadott összetételű – *terc*-butil-metiléter-diklórmétán eleggyel történt. A fizikai adatok meghatározása céljából a termékeket acetón-petroléter oldószerkelegyből kristályosítottuk át (15a-ból kapott termékek: 25, 26; 16a-ból kapott termékek: 29-35). [9. táblázat]

4.2.3.2. *A 16-azidometil-3-metoxi-öszttra-1,3,5(10)-trién-17-ol transz izomerjeinek (15a, 14a) reakciója acetaldehiddel*

A 4.2.3.1. alapján végeztük el a reakciót 1 mmol (342 mg) azidoalkoholból (15a, 14a) kiindulva 3 mmol (0,16 cm³) acetaldehiddel. A nyers reakcióelegyet feldolgozás és bepárlás után 2,5 cm³ pridin és 1 cm³ ecetsavanhidrid elegyében feloldottuk, és 24 órán át szobahőmérsékleten kevertettük. Ezt követően a reakcióelegyet 1,5 cm³ H₂SO₄ és 25 g jég keverékére öntöttük. A keletkezett csapadékot szűrtük, vízzel mostuk, diklórmétánban oldottuk, NaSO₄-on szárítottuk. A reakciótermék tisztítása oszlopkromatográfiával – a 9. táblázatban megadott összetételű – *terc*-butil-metiléter-diklórmétán eleggyel történt. A fizikai adatok meghatározása céljából a termékeket diklórmétán/petroléter oldószerkelegyből kristályosítottuk át (15a-ból kapott termék: 28; 16a-ból kapott termékek: 37, 38). [9. táblázat]

4.2.3.3. *20g és a 22a dihidrooxazin-származékok reakciója p-NO₂-benzaldehyddel*

A 4.2.3.1. alapján 1 mmol (447 mg) dihidrooxazin származék (**20g**, illetve **22a**) reakcióját végeztük el 3 mmol (425 mg) *p*-NO₂-benzaldehyddel. A reakciótermék tisztítása oszlopkromatográfiával – a 9. táblázatban megadott összetételű – *terc*-butil-metiléter-diklórmétán eleggyel történt. A fizikai adatok meghatározása céljából a termékeket (**39**, **40**) acetontól kristályosítottuk át. A fizikai adatok a 9. táblázatban találhatók.

4.2.3.4. *A 17-acetoxi-16-azidometil-3-metoxi-ösztro-1,3,5(10)-trién izomerek (13b, 14b, 15b, 16b) reakciója p-NO₂-benzaldehyddel*

A 4.2.3.1. alapján 1 mmol (383 mg) **13b**, **14b**, **15b**, illetve **16b** reakcióját végeztük el 3 mmol (425 mg) *p*-NO₂-benzaldehyddel. A reakciótermék tisztítása oszlopkromatográfiával – a 9. táblázatban megadott összetételű – *terc*-butil-metiléter-diklórmétán eleggyel történt. A fizikai adatok meghatározása céljából a termékeket (**41-44**) diklórmétán/petroléter elegyből kristályosítottuk át. A fizikai adatok a 9. táblázatban találhatók.

4.2.3.5. *A 3-metoxi-ösztro-1,3,5(10)-trién3-17-on (45) és a 3-metoxi-ösztro-1,3,5(10)-trién3-17β-ol (46) reakciója p-NO₂-benzaldehyddel*

A 4.2.3.1. alapján 1 mmol **45** (284 mg), illetve **46** (286 mg) reakcióját végeztük el 3 mmol (425 mg) *p*-NO₂-benzaldehyddel. A reakciótermék tisztítása oszlopkromatográfiával – a 9. táblázatban megadott összetételű – *terc*-butil-metiléter-diklórmétán eleggyel történt. A fizikai adatok meghatározása céljából a termékeket (**47**, **48**) *terc*-butil-metiléter/petroléter elegyből kristályosítottuk át. A fizikai adatok a 9. táblázatban találhatók.

9. táblázat:

termék	összegképlet	M _r	T [%] [#]	o.p. [°C]	[α] _D	R _f [*]
25	C ₄₇ H ₅₇ N ₇ O ₆	816,01	65 ^c	156-158	+39	0,28 ^c
26	C ₄₇ H ₅₈ N ₆ O ₄	771,01	55 ^b	157-159	+34	0,33 ^c
28	C ₄₆ H ₆₀ N ₆ O ₆	793,02	38 ^a	138-141	+46	0,27 ^a
29	C ₄₇ H ₅₇ N ₇ O ₆	816,01	48 ^b	140-143	-15	0,13 ^c
30	C ₅₄ H ₆₀ N ₆ O ₈	921,10	39 ^b	192-195	+90	0,36 ^c
31	C ₆₁ H ₆₃ N ₅ O ₁₀	1026,19	8 ^b	202-204	+117	0,56 ^c
32	C ₄₇ H ₅₈ N ₆ O ₄	771,01	45 ^c	135-137	+36	0,11 ^c
33	C ₅₄ H ₆₂ N ₄ O ₄	831,12	36 ^c	190-193	+73	0,27 ^c
34	C ₆₁ H ₆₆ N ₂ O ₄	891,20	6 ^c	199-201	+98	0,50 ^c
35	C ₂₂ H ₂₉ NO ₂	339,48	10 ^d	olaj	+99	0,18 ^c
37	C ₂₄ H ₃₃ NO ₄	399,53	33 ^d	olaj	+41	0,36 ^b
38	C ₅₀ H ₆₈ N ₂ O ₈	825,09	58 ^d	168-171	+28	0,28 ^b
39	C ₆₁ H ₆₃ N ₅ O ₁₀	1026,19	85 ^b	234-237	+44	0,36 ^b
40	C ₆₁ H ₆₃ N ₅ O ₁₀	1026,19	84 ^b	214-216	-90	0,21 ^b
41	C ₅₁ H ₆₁ N ₇ O ₈	900,08	80 ^a	148-151	+65	0,22 ^a
42	C ₅₁ H ₆₁ N ₇ O ₈	900,08	77 ^a	178-181	+20	0,23 ^a
43	C ₅₁ H ₆₁ N ₇ O ₈	900,08	78 ^a	132-136	+42	0,31 ^a
44	C ₅₁ H ₆₁ N ₇ O ₈	900,08	74 ^a	128-130	-5	0,32 ^a
47	C ₄₅ H ₅₁ NO ₆	701,90	91 ^b	187-188	+83	0,27 ^b
48	C ₄₅ H ₅₅ NO ₆	705,93	85 ^c	184-186	+20	0,29 ^c

[#] Az oszlopkromatográfiás elválasztásnál alkalmazott *terc*-butil-metiléter/diklórometán eluens elegyek összetétele: ^a 0:100; ^b 5:95; ^c 10:90; ^d 20:80.

^{*} ^a diklórometán, ^b *terc*-butil-metiléter/diklórometán = 5:95, ^c *terc*-butil-metiléter/diklórometán = 10:90.

25

FAB-MS (m/z): 816 (MH⁺, 47%), 815(100%), 475(95%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.73 és 0.75 (2×s, 2×3H, 18-H₃, 18'-H₃), 2.86 (m, 4H, 6-H₂, 6'-H₂), 3.41 (m, 4H, 16a-H₂, 16'a-H₂), 3.59 (s, 2H, 17β-H, 17'β-H), 3.65 és 3.67 (2×s, 2×3H, 3-OCH₃, 3'-OCH₃), 6.18 (s, 1H, 2a-H), 6.58 és 6.59 (2×s, 2×1H, 4-H, 4'-H), 6.77 és

6.79 (2xs, 2×1H, 1-H, 1'-H), 7.19 (d, 2H, $J=8.7$ Hz, 2''-H, 6''-H), 8.06 (d, 2H, $J=8.7$ Hz, 3''-H, 5''-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) [17.7, 17.8]:[C-18, C-18'], [26.0, 26.1, 27.9, 28.0, 29.6, 29.7, 30.3 (2C), 31.9 (2C)]:[C-6, C-6', C-7, C-7', C-11, C-11', C-12, C-12', C-15, C-15'], [38.6, 38.7]:[C-8, C-8'], [43.1, 43.5]:[C-9, C-9'], 43.3 (C-2a), 45.0 (2C, C-13, C-13'), 48.9 (4C, C-14, C-14', C-16, C-16'), 55.6 (2C, 3-OCH₃, 3'-OCH₃), 55.7 (2C, C-16a, C-16'a), 83.0 (2C, C-17, C-17'), [111.2, 111.3]:[C-4, C-4'], 123.1 (2C, C-3'', C-5''), [127.3, 127.7]:[C-1, C-1'], [127.6, 127.9, 131.6, 131.9, 136.1 (2C)]:[C-2, C-2', C-5, C-5', C-10, C-10'], 129.5 (2C, C-2'', C-6''), 146.0 (C-4''), 153.6 (C-1''), [154.9, 155.2]:[C-3, C-3'].

26

FAB-MS (m/z): 771 (MH^+ , 21%), 770 (40%), 430(100%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.72 és 0.74 (2xs, 2×3H, 18-H₃, 18'-H₃), 2.86 (m, 4H, 6-H₂, 6'-H₂), 3.41 (m, 4H, 16a-H₂, 16'a-H₂), 3.57 (s, 2H, 17 β -H, 17' β -H), 3.65 és 3.66 (2xs, 2×3H, 3-OCH₃, 3'-OCH₃), 6.15 (s, 1H, 2a-H), 6.55 és 6.56 (2xs, 2×1H, 4-H, 4'-H), 6.81 és 6.82 (2xs, 2×1H, 1-H, 1'-H), 7.05 (d, 2H, $J=7.3$ Hz, 2''-H, 6''-H), 7.14 (t, 1H, $J=7.3$ Hz, 4''-H), 7.20 (t, 2H, $J=7.3$ Hz, 3''-H, 5''-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) [17.8, 17.9]:[C-18, C-18'], [26.0, 26.1, 28.0, 28.1, 29.6, 29.7, 30.3 (2C), 32.0 (2C)]:[C-6, C-6', C-7, C-7', C-11, C-11', C-12, C-12', C-15, C-15'], [38.7, 38.8]:[C-8, C-8'], 42.6 (C-2a), [43.4, 43.5]:[C-9, C-9'], 45.1 (2C, C-13, C-13'), [48.8, 48.9 (2C), 49.0]:[C-14, C-14', C-16, C-16'], 55.7 (2C, C-16a, C-16'a), 55.9 (2C, 3-OCH₃, 3'-OCH₃), 83.1 (2C, C-17, C-17'), 111.3 (2C, C-4, C-4'), 125.4 (C-4''), [127.4, 127.8]:[C-1, C-1'], 127.8 (2C, C-3'', C-5''), 129.0 (2C, C-2'', C-6''), [129.5, 129.9, 131.3, 131.6, 135.2 (2C)]:[C-2, C-2', C-5, C-5', C-10, C-10'], 145.0 (C-1''), [155.1, 155.4]:[C-3, C-3'].

28

FAB-MS (m/z): 793 (MH^+ , 22%), 792 (39%), 410 (100%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.84 (s, 6H, 18-H₃, 18'-H₃), 1.49 (d, 3H, $J=7.2$ Hz, 2a-CH₃), 2.06 és 2.08 (2xs, 2×3H, 17-O-CO-CH₃, 17'-O-CO-CH₃), 2.84 (m, 4H, 6-H₂, 6'-H₂), [3.37 (dd, 1H, $J=12.1$ Hz, 8.5 Hz), 3.38 (dd, 1H, $J=12.1$ Hz, 8.5 Hz)]:[16a-H, 16'a-H], 3.62 (dd, 2H, $J=12.1$ Hz, 6.3 Hz, 16a-H, 16'a-H), 3.72 és 3.76 (2xs, 2×3H, 3-OCH₃, 3'-OCH₃),

[4.58 (d, 1H, $J=1.9$ Hz), 4.60 (d, 1H, $J=1.9$ Hz)]:[17 β -H, 17' β -H], 4.76 (q, 1H, $J=7.0$ Hz, 2a-H), 6.54 (s, 2H, 4-H, 4'-H), 7.03 és 7.13 (2xs, 2x1H, 1-H, 1'-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 17.4 (2C, C-18, C-18'), 20.5 (2a-CH₃), 21.1 (2C, 17-O-CO-CH₃, 17'-O-CO-CH₃), [26.0, 26.2, 27.9, 28.0, 29.6, 29.7, 30.5 (2C), 32.2, 32.4]:[C-6, C-6', C-7, C-7', C-11, C-11', C-12, C-12', C-15, C-15'], 31.7 (C-2a), [38.6, 38.7]:[C-8, C-8'], [43.5, 43.6, 46.6, 46.7]:[C-9, C-9', C-16, C-16'], [44.6, 44.7]:[C-13, C-13'], 50.1 (2C, C-14, C-14'), 55.2 (2C, C-16a, C-16'a), 55.7 (2C, 3-OCH₃, 3'-OCH₃), 84.4 (2C, C-17, C-17'), [111.1, 111.2]:[C-4, C-4'], [125.1, 125.5]:[C-1, C-1'], [131.3, 131.4, 131.8, 132.1, 134.6, 134.7]:[C-2, C-2', C-5, C-5', C-10, C-10'], 155.1 (2C, C-3, C-3'), [170.5, 170.6]:[17-O-CO, 17'-O-CO].

29

FAB-MS (m/z): 816 (MH^+ , 49%), 815 (100%), 475 (79%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.80 és 0.82 (2xs, 2x3H, 18-H₃, 18'-H₃), 2.86 (m, 4H, 6-H₂, 6'-H₂), 3.38 (br s, 2H, 17 α -H, 17' α -H), 3.46 (m, 4H, 16a-H₂, 16'a-H₂), 3.65 és 3.68 (2xs, 2x3H, 3-OCH₃, 3'-OCH₃), 6.20 (s, 1H, 2a-H), 6.58 és 6.59 (2xs, 2x1H, 4-H, 4'-H), 6.75 és 6.81 (2xs, 2x1H, 1-H, 1'-H), 7.18 (d, 2H, $J=8.8$ Hz, 2''-H, 6''-H), 8.06 (d, 2H, $J=8.8$ Hz, 3''-H, 5''-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) [11.8, 11.9]:[C-18, C-18'], [26.2, 26.4, 27.1, 27.2, 27.9, 28.0, 29.5, 29.6, 36.6 (2C)]:[C-6, C-6', C-7, C-7', C-11, C-11', C-12, C-12', C-15, C-15'], [38.5, 38.6]:[C-8, C-8'], 42.9 (C-2a), [43.6 (2C), 43.8, 44.0]:[C-9, C-9', C-16, C-16'], 44.1 (2C, C-13, C-13'), [48.4, 48.5]:[C-14, C-14'], [55.5, 55.8]:[C-16a, C-16'a], [55.6, 55.7]:[3-OCH₃, 3'-OCH₃], [85.0, 85.1]:[C-17, C-17'], [111.2, 111.3]:[C-4, C-4'], 123.1 (2C, C-3'', C-5''), [127.1, 127.9]:[C-1, C-1'], 129.5 (2C, C-2'', C-6''), [127.5, 128.0, 131.6, 131.9, 136.0, 136.1]:[C-2, C-2', C-5, C-5', C-10, C-10'], 146.0 (C-4''), 153.6 (C-1''), [154.9, 155.2]:[C-3, C-3'].

30

FAB-MS (m/z): 921 (MH^+ , 100%), 920 (52%), 580 (32%), 475 (44%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.83 (s, 3H, 18-H₃), 0.95 (s, 3H, 18'-H₃), 2.89 (m, 4H, 6-H₂, 6'-H₂), 3.41 (d, 1H, $J=7.3$ Hz, 17 α -H), 3.47 (d, 2H, $J=6.8$ Hz, 16a-H₂), 3.53 (dd, 1H, $J=16.4$ Hz, 4.0Hz, 16'a-H), 3.56 (d, 1H, $J=10.6$ Hz, 17' α -H), 3.66 és 3.69 (2xs, 2x3H, 3-

OCH₃, 3'-OCH₃), 3.88 (dd, 1H, $J=16.4$ Hz, 5.0 Hz, 16'a-H), 6.19 (s, 1H, 2a-H), 6.60 (s, 2H, 4-H, 4'-H), 6.77 és 6.82 (2xs, 2x1H, 1-H, 1'-H), 7.20 (d, 2H, $J=8.7$ Hz, 2''-H, 6''-H), 8.08 (d, 2H, $J=8.7$ Hz, 3''-H, 5''-H), 8.09 (d, 2H, $J=8.8$ Hz, 2'''-H, 6'''-H), 8.21 (d, 2H, $J=8.8$ Hz, 3'''-H, 5'''-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 11.9 (C-18'), 12.1 (C-18), [24.6, 26.2 (2C), 27.2 (2C), 28.0, 29.7 (2C), 36.0, 36.7]:[C-6, C-6', C-7, C-7', C-11, C-11', C-12, C-12', C-15, C-15'], 35.6 (C-8), 38.2 (C-9), 38.6 (C-8'), 41.9 (C-13), [43.0, 43.7, 44.1]:[C-9', C-16', C-2a], 44.2 (C-13'), 44.5 (C-16), 48.6 (C-14'), 49.3 (C-14), 52.4 (C-16a), 55.6 (C-16'a), 55.7 (2C, 3-OCH₃, 3'-OCH₃), 85.1 (C-17'), 87.5 (C-17), [111.3, 111.4]:[C-4, C-4'], [123.1 (2C), 123.2 (2C)]:[C-3'', C-5'', C-3''', C-5'''], [127.2, 127.8]:[C-1, C-1'], [127.5, 128.2, 131.6, 131.7, 136.0, 136.2]:[C-2, C-2', C-5, C-5', C-10, C-10'], 128.3 (2C, C-2''', C-6'''), 129.5 (2C, C-2'', C-6''), 139.8 (C-1'''), 146.0 (C-4''), 149.1 (C-4'''), 153.5 (C-1''), 154.4 (C(N,O)), [155.0, 155.2]:[C-3, C-3'].

31

FAB-MS (m/z): 1026 (MH⁺, 100%), 1011 (12%), 580 (40%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.94 és 0.95 (2xs, 2x3H, 18-H₃, 18'-H₃), 2.90 (m, 4H, 6-H₂, 6'-H₂), [3.51 (dd, 1H, $J=10.5$ Hz, 4.5 Hz) és 3.54 (dd, 1H, $J=10.5$ Hz, 4.5 Hz)]:[16a-H, 16'a-H], 3.58 (t, 2H, $J=10.5$ Hz, 17 α -H, 17' α -H), 3.67 és 3.68 (2xs, 2x3H, 3-OCH₃, 3'-OCH₃), [3.88 (t, 1H, $J=4.5$ Hz) és 3.91 (t, 1H, $J=4.5$ Hz)]:[16a-H, 16'a-H], 6.16 (s, 1H, 2a-H), 6.62 (s, 2H, 4-H, 4'-H), 6.80 (s, 2H, 1-H, 1'-H), 7.22 (d, 2H, $J=8.7$ Hz, 2''-H, 6''-H), [8.06 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), és 8.10 (d, 2H, $J=8.8$ Hz)]:[2'''-H, 6'''-H, 2''''-H, 6''''-H], 8.09 (d, 2H, $J=8.7$ Hz, 3''-H, 5''-H), [8.15 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), és 8.20 (d, 2H, $J=8.8$ Hz)]:[3'''-H, 5'''-H, 3''''-H, 5''''-H].

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 12.1 (2C, C-18, C-18'), [24.6 (2C), 26.0, 26.1, 27.3 (2C), 29.6 (2C), 36.0 (2C)]:[C-6, C-6', C-7, C-7', C-11, C-11', C-12, C-12', C-15, C-15'], 35.6 (2C, C-8, C-8'), 38.2 (2C, C-9, C-9'), 41.8 (2C, C-13, C-13'), 43.7 (C-2a), [44.6, 44.7]:[C-16, C-16'], [49.3, 49.4]:[C-14, C-14'], 52.4 (2C, C-16a, C-16'a), 55.6 (2C, 3-OCH₃, 3'-OCH₃), 87.5 (2C, C-17, C-17'), [111.2, 111.3]:[C-4, C-4'], [123.0 (2C), 123.1 (2C), 123.2 (2C)]:[C-3'', C-5'', C-3''', C-5''', C-3''', C-5'''], [127.3, 127.4]:[C-1, C-1'], [127.7, 127.9, 129.6, 129.7, 136.0 (2C)]:[C-2, C-2', C-5, C-5', C-10, C-10'], [128.2 (2C), 128.3 (2C)]:[C-2''', C-6''', C-2''', C-6'''], 129.6 (2C, C-2'', C-6''), 139.7 (2C, C-1''', C-1'''), 146.0 (C-4''),

149.1 (2C, C-4''', C-4'''), 153.4 (C-1''), 154.3 (2C, C(N,O), C'(N',O')), [155.1, 155.2]:[C-3, C-3'].

32

FAB-MS (m/z): 771 (MH⁺, 28%), 770 (52%), 430 (100%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.82, 0.83 (2xs, 2x3H, 18-H₃, 18'-H₃), 2.87 (m, 4H, 6-H₂, 6'-H₂), 3.37 (br s, 2H, 17α-H, 17'α-H), 3.44 (m, 4H, 16a-H₂, 16'a-H₂), 3.66 és 3.68 (2xs, 2x3H, 3-OCH₃, 3'-OCH₃), 6.15 (s, 1H, 2a-H), 6.58 (s, 2H, 4-H, 4'-H), 6.81 és 6.85 (2xs, 2x1H, 1-H, 1'-H), 7.04 (d, 2H, J=7.6 Hz, 2''-H, 6''-H), 7.16 (t, 1H, J=7.6 Hz, 4''-H), 7.21 (t, 2H, J=7.6 Hz, 3''-H, 5''-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 11.8 [2C, C-18, C-18'], [26.1, 26.2, 27.0, 27.2, 27.9, 28.0, 29.5 (2C), 36.6 (2C)]:[C-6, C-6', C-7, C-7', C-11, C-11', C-12, C-12', C-15, C-15'], [38.6, 38.7]:[C-8, C-8'], 43.0 (C-2a), [43.5, 43.6, 43.9, 44.0]:[C-9, C-9', C-16, C-16'], 44.3 (2C, C-13, C-13'), [48.5, 48.6]:[C-14, C-14'], [55.5, 55.7]:[C-16a, C-16'a], [55.8, 55.9]:[3-OCH₃, 3'-OCH₃], [85.1, 85.2]:[C-17, C-17'], [111.3, 111.4]:[C-4, C-4'], 125.7 (C-4''), [127.7 (2C), 128.0 (2C), 128.9 (2C)]:[C-1, C-1', C-2'', C-6'', C-3'', C-5''], [129.4, 129.9, 131.4, 131.5, 135.3, 135.4]:[C-2, C-2', C-5, C-5', C-10, C-10'], 144.6 (C-1''), [155.1, 155.3]:[C-3, C-3'].

33

FAB-MS (m/z): 831 (MH⁺, 100%), 490 (25%), 430 (26%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.82 (s, 3H, 18-H₃), 0.93 (s, 3H, 18'-H₃), 2.85 (m, 4H, 6-H₂, 6'-H₂), 3.39 (d, 1H, J=7.6 Hz, 17α-H), 3.46 (m, 3H, 16a-H₂, 16'a-H), 3.53 (d, 1H, J=10.1 Hz, 17'α-H), 3.66 és 3.67 (2xs, 2x3H, 3-OCH₃, 3'-OCH₃), 3.83 (dd, 1H, J=15.7 Hz, 5.0 Hz, 16'a-H), 6.17 (s, 1H, 2a-H), 6.56 és 6.57 (2xs, 2x1H, 4-H, 4'-H), 6.82 és 6.84 (2xs, 2x1H, 1-H, 1'-H), 7.06 (d, 2H, J=7.5 Hz, 2''-H, 6''-H), 7.14 (t, 1H, J=7.5 Hz, 4''-H), 7.22 (t, 2H, J=7.5 Hz, 3''-H, 5''-H), 7.36 (t, 2H, J=7.5 Hz, 3'''-H, 5'''-H), 7.40 (t, 1H, J=7.5 Hz, 4'''-H), 7.93 (d, 2H, J=7.5 Hz, 2'''-H, 6'''-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) [11.8, 12.1]:[C-18, C-18'], [24.7, 26.0, 26.3, 27.1, 27.3, 28.0, 29.5, 29.6, 36.0, 36.7]:[C-6, C-6', C-7, C-7', C-11, C-11', C-12, C-12', C-15, C-15'], 35.7 (C-8), 38.2 (C-9), 38.6 (C-8'), 41.9 (C-13), [42.5, 43.6, 43.9]:[C-9', C-16', C-2a], 44.2 (C-13'), 44.8 (C-16) 48.5 (C-14'), 49.4 (C-14), 52.3 (C-16a), 55.6 (C-16'a), [55.8,

55.9]:[3-OCH₃, 3'-OCH₃], 85.1 (C-17'), 87.2 (C-17), [111.2, 111.3]:[C-4, C-4'], 125.4 (C-4''), [127.3 (2C), 127.8 (2C), 127.9 (2C) 128.0 (2C), 129.0 (2C)]:[C-1, C-1', C-2'', C-6'', C-2''', C-6''', C-3'', C-5'', C-3''', C-5'''], 130.3 (C-4'''), [129.4, 129.9, 131.2, 131.5, 135.1, 135.2]:[C-2, C-2', C-5, C-5', C-10, C-10'], 134.0 (C-1'''), 144.8 (C-1''), [155.0, 155.4]:[C-3, C-3'], 156.2 (C(N,O)).

34

FAB-MS (m/z): 891(MH⁺, 30%), 890(62%), 490(100%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.93 és 0.94 (2xs, 3xH, 18-H₃, 18'-H₃), 2.87 (m, 4H, 6-H₂, 6'-H₂), [3.54 (dd, 1H, J=10.4 Hz, 4.4 Hz), 3.56 (dd, 1H, J=10.4 Hz, 4.4 Hz)]:[16a-H, 16'a-H], 3.60 (d, 2H, J=10.4 Hz, 17α-H, 17'α-H), 3.65 és 3.66 (2xs, 2x3H, 3-OCH₃, 3'-OCH₃), [3.90 (d 1H, J=4.4 Hz), 3.94 (d, 1H, J=4.4 Hz)]:[16a-H, 16'a-H], 6.14 (s, 1H, 2a-H), 6.55 és 6.57 (2xs, 2x1H, 4-H, 4'-H), 6.80 és 6.82 (2xs, 2x1H, 1-H, 1'-H), 7.03 (d, 2H, J=7.5 Hz, 2''-H, 6''-H), 7.14 (t, 1H, J=7.5 Hz, 4''-H), 7.24 (t, 2H, J=7.5 Hz, 3''-H, 5''-H), 7.38 (t, 2H, J=7.5 Hz, 3'''-H, 5'''-H), 7.45 (m, 4H, 4'''-H, 4''''-H, 3'''-H, 5'''-H), 7.93 és 7.96(2xd, 2x2H, J=7.5 Hz, 2'''-H, 6'''-H, 2''''-H, 6''''-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 12.2 (2C, C-18, C-18'), [24.5 (2C), 26.0, 26.2, 27.2 (2C), 29.6, 29.7, 36.0 (2C)]:[C-6, C-6', C-7, C-7', C-11, C-11', C-12, C-12', C-15, C-15'], 35.7 (2C, C-8, C-8'), 38.3 (2C, C-9, C-9'), 41.8 (2C, C-13, C-13'), 43.6 (C-2a), [44.7, 44.8]:[C-16, C-16'], [49.4, 49.5]:[C-14, C-14'], [52.3, 52.4]:[C-16a, C-16'a], [55.8, 55.9]:[3-OCH₃, 3'-OCH₃], 87.3 (2C, C-17, C-17'), [111.2, 111.3]:[C-4, C-4'], 125.6 (C-4'), [127.3 (2C), 127.5 (2C), 127.8 (2C), 127.9 (2C), 128.0 (2C), 129.1 (2C), 130.2 (2C)]:[C-1, C-1', C-2'', C-6'', C-2''', C-6''', C-2''', C-6''', C-3'', C-5'', C-3''', C-5''', C-3''', C-5'''], [129.4, 129.6, 129.7 (2C), 135.9 (2C)]:[C-2, C-2', C-5, C-5', C-10, C-10'], [130.3, 130.4]:[C-4''', C-4'''], [134.4, 134.6]:[C-1''', C-1'''], 144.9 (C-1''), [155.1, 155.3]:[C-3, C-3'], [156.2, 156.3]:[C(N,O), C'(N',O')].

35

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.85 (s, 3H, 18-H₃), 1.95 (s, 3H, CH₃-C(N,O)), 2.86 (m, 2H, 6-H₂), 3.24 (t, 1H, J=15.1 Hz, 16a-H), 3.38 (d, 1H, J=10.2 Hz, 17α-H), 3.57 (dd, 1H, J=15.1 Hz, 5.1 Hz, 16a-H), 3.77 (s, 3H, 3-OCH₃), 6.63 (d, 1H, J=2.7 Hz, 4-H), 6.71 (dd, 1H, J=8.5 Hz, 2.7 Hz, 2-H), 7.19 (d, 1H, J=8.5 Hz, 1-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 11.9 (C-18), 20.9 ($\text{CH}_3\text{-C(N,O)}$), [24.6, 26.0, 27.2, 29.7, 35.9]:[C-6, C-7, C-11, C-12, C-15], [35.3, 38.0, 44.5]:[C-8, C-9, C-16], 41.6 (C-13), 49.3 (C-14), 51.7 (C-16a), 55.1 (3-OCH₃), 86.8 (C-17), 111.5 (C-2), 113.8 (C-4), 126.2 (C-1), 132.3 (C-10), 137.7 (C-5), 157.5 (C-3), 158.4 (C(N,O)).

37

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.86 (s, 3H, 18-H₃), 1.82 (s, 3H, 16a-NH-CO-CH₃), 1.94 (s, 3H, 17-O-CO-CH₃), 2.84 (m, 2H, 6-H₂), 3.14 és 3.51 (2×m, 2×1H, 16a-H₂), 3.77 (s, 3H, 3-OCH₃), 4.63 (d, 1H, $J=7.4$ Hz, 17 α -H), 6.01 (br s, 1H, 16a-NH), 6.62 (d, 1H, $J=2.7$ Hz, 4-H), 6.70 (dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.7 Hz, 2-H), 7.18 (d, 1H, $J=8.6$ Hz, 1-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 12.7 (C-18), 21.2 (17-O-CO-CH₃), 23.2 (16a-NH-CO-CH₃), [26.0, 27.2, 28.5, 29.7, 36.8]:[C-6, C-7, C-11, C-12, C-15], 38.3 (C-8), [41.3, 43.7]:[C-9, C-16], 43.1 (C-16a), 44.4 (C-13), 48.6 (C-14), 55.2 (3-OCH₃), 85.8 (C-17), 111.6 (C-2), 113.8 (C-4), 126.2 (C-1), 132.2 (C-10), 137.8 (C-5), 157.6 (C-3), 170.1 (16a-NH-CO), 171.4 (17-O-CO).

38

FAB-MS (m/z): 825 (MH^+ , 42%), 426 (100%), 366 (89%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.84 és 0.85 (2×s, 2×3H, 18-H₃, 18'-H₃), 1.49 (d, 3H, $J=7.2$ Hz, 2a-CH₃), 1.94 (s, 6H, 16a-NH-CO-CH₃, 16'a-NH-CO-CH₃), 2.09 (s, 6H, 17-O-CO-CH₃, 17'-O-CO-CH₃), 2.83 (m, 4H, 6-H₂, 6'-H₂), 3.13 és 3.48 (2×m, 2×2H, 16a-H₂, 16'a-H₂), 3.72 és 3.75 (2×s, 2×3H, 3-OCH₃, 3'-OCH₃), 4.62 (t, 2H, $J=6.8$ Hz, 17 α -H, 17' α -H), 4.75 (q, 1H, $J=7.2$ Hz, 2a-H), 6.05 (br s, 2H, 16a-NH, 16'a-NH), 6.53 (s, 2H, 4-H, 4'-H), 7.03 és 7.09 (2×s, 2×1H, 1-H, 1'-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 12.9 (2C, C-18, C-18'), 20.5 (2a-CH₃), 21.2 (2C, 17-O-CO-CH₃, 17'-O-CO-CH₃), 23.3 (2C, 16a-NH-CO-CH₃, 16'a-NH-CO-CH₃), [26.1 (2C), 27.3 (2C), 28.5 (2C), 29.6 (2C), 36.9 (2C)]:[C-6, C-6', C-7, C-7', C-11, C-11', C-12, C-12', C-15, C-15'], 31.6 (C-2a), [38.4, 38.5, 41.3, 41.4, 43.8, 43.9]:[C-8, C-8', C-9, C-9', C-16, C-16'], 43.1 (2C, C-13, C-13'), 44.5 (2C, C-16a, C-16'a), 48.6 (2C, C-14, C-14'), 55.7 (2C, 3-OCH₃, 3'-OCH₃), 85.8 (2C, C-17, C-17'), [111.1, 111.9]:[C-4, C-4'], [125.2, 125.3]:[C-1, C-1'], [131.2, 131.3, 131.8, 132.0, 134.6, 134.7]:[C-2, C-2', C-5, C-5', C-10, C-10'], 155.1 (2C, C-3, C-3'), 170.1 (2C, 16a-NH-CO, 16'a-NH-CO), 171.8 (2C, 17-O-CO, 17'-O-CO).

39

FAB-MS (m/z): 1026 (MH^+ , 100%), 1011 (18%), 580 (51%).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 0.83 és 0.85 (2xs, 2x3H, 18- H_3 , 18'- H_3), 2.90 (m, 4H, 6- H_2 , 6'- H_2), [3.08 (dd, 1H, $J=15.5$ Hz, 10.5 Hz) és 3.10 (dd, 1H, $J=15.5$ Hz, 10.5 Hz)]:[16a- H_{ax} , 16'a- H_{ax}], 3.66 és 3.68 (2xs, 2x3H, 3-OCH₃, 3'-OCH₃), [3.95 (dd, 1H, $J=15.5$ Hz, 7.5 Hz) és 3.97 (dd, 1H, $J=15.5$ Hz, 7.5 Hz)]:[16a- H_{ekv} , 16'a- H_{ekv}], [4.10 (d, 1H, $J=10.0$ Hz) és 4.13 (d, 1H, $J=10.0$ Hz)]:[17 α -H, 17' α -H], 6.15 (s, 1H, 2a-H), 6.60 és 6.61 (2xs, 2x1H, 4-H, 4'-H), 6.78 és 6.79 (2xs, 2x1H, 1-H, 1'-H), 7.21 (d, 2H, $J=8.8$ Hz, 2''-H, 6''-H), [8.06 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 8.08 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 8.11 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 8.14 (d, 2H, $J=8.8$ Hz) és 8.19 (d, 2H, $J=8.8$ Hz)]:[3''-H, 5''-H, 2'''-H, 6'''-H, 3'''-H, 5'''-H, 2'''-H, 6'''-H, 3'''-H, 5'''-H].

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 13.4 (2C, C-18, C-18'), [26.1, 26.2, 27.4, 27.5, 29.6 (2C), 31.2 (2C), 37.5, 37.6]:[C-6, C-6', C-7, C-7', C-11, C-11', C-12, C-12', C-15, C-15'], [31.0, 31.1, 38.1, 38.2, 44.0, 44.1]:[C-8, C-8', C-9, C-9', C-16, C-16'], 43.7 (C-2a), [44.5, 44.6]:[C-13, C-13'], [47.8, 47.9]:[C-14, C-14'], [49.1, 49.2]:[C-16a, C-16'a], 55.6 (2C, 3-OCH₃, 3'-OCH₃), [85.6, 85.7]:[C-17, C-17'], [111.2, 111.3]:[C-4, C-4'], [123.1 (2C), 123.2 (2C), 123.3 (2C)]:[C-3'', C-5'', C-3'''', C-5'''', C-3'''', C-5''''], [127.3, 127.5]:[C-1, C-1'], [127.7, 128.1, 135.9, 136.0, 139.7 (2C)]:[C-2, C-2', C-5, C-5', C-10, C-10'], [127.9 (2C), 128.0 (2C)]:[C-2'', C-6'', C-2'''', C-6''''], 129.5 (2C, C-2'', C-6''), 139.7 (2C, C-1''', C-1'''), 146.0 (C-4''), [148.9, 149.0]:[C-4''', C-4'''], 153.4 (C-1''), [155.1, 155.2]:[C(N,O), C'(N',O')], [155.5, 155.6]:[C-3, C-3'].

40

FAB-MS (m/z): 1026 (MH^+ , 100%), 1011 (35%), 580 (47%).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 0.93 (s, 6H, 18- H_3 , 18'- H_3), 2.81 (m, 4H, 6- H_2 , 6'- H_2), 3.64 és 3.66 (2xs, 2x3H, 3-OCH₃, 3'-OCH₃), 3.68 (m, 4H, 16a- H_2 , 16'a- H_2), 4.30 (d, 2x1H, $J=5.4$ Hz, 17 β -H, 17' β -H), 6.17 (s, 1H, 2a-H), 6.56 és 6.57 (2xs, 2x1H, 4-H, 4'-H), 6.76 és 6.81 (2xs, 2x1H, 1-H, 1'-H), 7.18 (d, 2H, $J=8.7$ Hz, 2''-H, 6''-H), 8.07 (d, 2H, $J=8.7$ Hz, 3''-H, 5''-H), [8.12 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 8.13 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 8.22 (d, 2H, $J=8.8$ Hz) és 8.23 (d, 2H, $J=8.8$ Hz)]:[2'''-H, 6'''-H, 3'''-H, 5'''-H, 2'''-H, 6'''-H, 3'''-H, 5'''-H].

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) [17.1, 17.2]:[C-18, C-18'], [26.0, 26.1, 27.8, 27.9, 29.6 (2C), 30.9 (2C), 31.1 (2C)]:[C-6, C-6', C-7, C-7', C-11, C-11', C-12, C-12', C-15, C-15'],

[32.6 (2C), 39.0, 39.1, 43.5, 43.7]:[C-8, C-8', C-9, C-9', C-16, C-16'], 43.0 (C-2a), 45.7 (2C, C-16a, C-16'a), [47.4, 47.5]:[C-13, C-13'], [48.7, 48.9]:[C-14, C-14'], [55.5, 55.6]:[3-OCH₃, 3'-OCH₃], [85.5, 85.6]:[C-17, C-17'], [111.1, 111.2]:[C-4, C-4'], 123.1 (2C, C-3'', C-5''), 123.4 (4C, C-3''', C-5''', C-3''', C-5'''), [127.0, 127.7]:[C-1, C-1'], [127.6, 128.0, 131.3, 131.6, 136.7 (2C)]:[C-2, C-2', C-5, C-5', C-10, C-10'], 127.9 (4C, C-2''', C-6''', C-2''', C-6'''), 129.6 (2C, C-2'', C-6''), 139.7 (2C, C-1'', C-1'''), 146.0 (C-4''), 149.1 (2C, C-4'', C-4'''), 153.5 (C-1''), [154.9, 155.2]:[C(N,O), C'(N',O')], 155.6 (2C, C-3, C-3').

41

FAB-MS (m/z): 900 (MH⁺, 55%), 899 (100%), 517 (62%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.81 és 0.83 (2xs, 2x3H, 18-H₃, 18'-H₃), 2.09 és 2.10 (2xs, 2x3H, 17-O-CO-CH₃, 17'-O-CO-CH₃), 2.86 (m, 4H, 6-H₂, 6'-H₂), 3.21 (dd, 2H, J=12.3 Hz, 7.8 Hz, 16a-H, 16'a-H), 3.36 (dd, 2H, J=12.3 Hz, 6.8 Hz, 16a-H, 16'a-H), 3.65 (s, 6H, 3-OCH₃, 3'-OCH₃), 4.87 (d, 2H, J=10.0 Hz, 17α-H, 17'α-H), 6.14 (s, 1H, 2a-H), 6.57 és 6.58 (2xs, 2x1H, 4-H, 4'-H), 6.73 és 6.75 (2xs, 2x1H, 1-H, 1'-H), 7.18 (d, 2H, J=8.7 Hz, 2''-H, 6''-H), 8.05 (d, 2H, J=8.7 Hz, 3''-H, 5''-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) [13.0, 13.1]:[C-18, C-18'], 21.0 (2C, 17-O-CO-CH₃, 17'-O-CO-CH₃), [26.1, 26.2, 27.3, 27.4, 30.3 (2C), 37.4, 37.5]:[C-7, C-7', C-11, C-11', C-12, C-12', C-15, C-15'], 29.6 (2C, C-6, C-6'), [38.1 (2C), 38.4 (2C), 43.7, 43.8]:[C-8, C-8', C-9, C-9', C-16, C-16'], 43.4 (C-2a), 43.9 (2C, C-13, C-13'), 48.7 (2C, C-14, C-14'), 53.2 (2C, C-16a, C-16'a), 55.6 (2C, 3-OCH₃, 3'-OCH₃), 81.7 (2C, C-17, C-17'), [111.1, 111.9]:[C-4, C-4'], 123.1 (2C, C-3'', C-5''), [127.4, 127.6]:[C-1, C-1'], [127.7, 128.1, 131.5, 131.6, 136.0 (2C)]:[C-2, C-2', C-5, C-5', C-10, C-10'], 129.6 (2C, C-2'', C-6''), 146.0 (C-4''), 153.4 (C-1''), [155.0, 155.1]:[C-3, C-3'], 170.8 (2C, 17-O-CO, 17'-O-CO).

42

FAB-MS (m/z): 900 (MH⁺, 45%), 899 (75%), 517 (100%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.83 és 0.85 (2xs, 2x3H, 18-H₃, 18'-H₃), 2.06 és 2.07 (2xs, 2x3H, 17-O-CO-CH₃, 17'-O-CO-CH₃), 2.86 (m, 4H, 6-H₂, 6'-H₂), 3.25 (dd, 2H, J=12.0 Hz, 7.8 Hz, 16a-H, 16'a-H), 3.35 (dd, 2H, J=12.0 Hz, 8.2 Hz, 16a-H, 16'a-H), 3.64 és 3.67 (2xs, 2x3H, 3-OCH₃, 3'-OCH₃), [5.05 (d, 1H, J=5.7 Hz), 5.06 (d, 1H, J=5.7 Hz)]:[17β-H,

17' β -H], 6.15 (s, 1H, 2a-H), 6.57 és 6.58 (2xs, 2 \times 1H, 4-H, 4'-H), 6.71 és 6.75 (2xs, 2 \times 1H, 1-H, 1'-H), 7.17 (d, 2H, $J=8.6$ Hz, 2''-H, 6''-H), 8.05 (d, 2H, $J=8.6$ Hz, 3''-H, 5''-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 16.8 (2C, C-18, C-18'), 20.9 (2C, 17-O-CO- $\underline{\text{CH}_3}$, 17'-O-CO- $\underline{\text{CH}_3}$), [25.9 (2C), 27.8, 27.9, 29.3 (2C), 29.7 (2C), 31.8, 31.9]:[C-6, C-6', C-7, C-7', C-11, C-11', C-12, C-12', C-15, C-15'], [38.9, 39.0, 39.4 (2C), 43.5, 43.6]:[C-8, C-8', C-9, C-9', C-16, C-16'], 43.3 (C-2a), 46.2 (2C, C-13, C-13'), [48.0, 48.1]:[C-14, C-14'], 52.2 (2C, C-16a, C-16'a), 55.6 (2C, 3-OCH₃, 3'-OCH₃), 81.2 (2C, C-17, C-17'), [111.2, 111.3]:[C-4, C-4'], 123.1 (2C, C-3'', C-5''), [127.2, 127.8]:[C-1, C-1'], [127.7, 128.0, 131.5, 131.7, 136.0, 136.1]:[C-2, C-2', C-5, C-5', C-10, C-10'], 129.5 (2C, C-2'', C-6''), 146.0 (C-4''), 153.5 (C-1''), [155.0, 155.2]:[C-3, C-3'], [170.2, 170.3]:[17-O-CO, 17'-O-CO].

43

FAB-MS (m/z): 900 (MH^+ , 45%), 899 (82%), 517 (100%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.84 és 0.85 (2xs, 2 \times 3H, 18-H₃, 18'-H₃), 2.07 és 2.08 (2xs, 2 \times 3H, 17-O-CO-CH₃, 17'-O-CO-CH₃), 2.86 (m, 4H, 6-H₂, 6'-H₂), 3.38 (dd, 2H, $J=12.0$ Hz, 6.2 Hz, 16a-H, 16'a-H), 3.60 (dd, 2H, $J=12.0$ Hz, 5.8 Hz, 16a-H, 16'a-H), 3.67 (s, 6H, 3-OCH₃, 3'-OCH₃), [4.61 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 4.62 (d, 1H, $J=2.0$ Hz)]:[17 β -H, 17' β -H], 6.16 (s, 1H, 2a-H), 6.57 és 6.58 (2xs, 2 \times 1H, 4-H, 4'-H), 6.73 és 6.74 (2xs, 2 \times 1H, 1-H, 1'-H), 7.18 (d, 2H, $J=8.8$ Hz, 2''-H, 6''-H), 8.05 (d, 2H, $J=8.8$ Hz, 3''-H, 5''-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 17.3 (2C, C-18, C-18'), 21.1 (2C, 17-O-CO- $\underline{\text{CH}_3}$, 17'-O-CO- $\underline{\text{CH}_3}$), [26.1(2C), 27.9 (2C), 29.6 (2C), 30.6 (2C), 32.1, 32.2]:[C-6, C-6', C-7, C-7', C-11, C-11', C-12, C-12', C-15, C-15'], [38.4, 38.5]:[C-8, C-8'], [43.1, 43.3, 43.5, 46.5, 46.6]:[C-2a, C-9, C-9', C-16, C-16'], 44.6 (2C, C-13, C-13'), 50.0 (2C, C-14, C-14'), 55.1 (2C, C-16a, C-16'a), 55.6 (2C, 3-OCH₃, 3'-OCH₃), 84.3 (2C, C-17, C-17'), [111.1, 111.2]:[C-4, C-4'], 123.1 (2C, C-3'', C-5''), [127.2, 127.4]:[C-1, C-1'], [127.7, 127.8, 131.4, 131.5, 136.0 (2C)]:[C-2, C-2', C-5, C-5', C-10, C-10'], 129.5 (2C, C-2'', C-6''), 146.0 (C-4''), 153.6 (C-1''), [155.1, 155.2]:[C-3, C-3'], 170.9 (2C, 17-O-CO, 17'-O-CO).

44

FAB-MS (m/z): 900 (MH^+ , 61%), 899 (100%), 517 (56%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.82 és 0.84 (2xs, 2 \times 3H, 18-H₃, 18'-H₃), 2.06 és 2.07 (2xs, 2 \times 3H, 17-O-CO-CH₃, 17'-O-CO-CH₃), 2.85 (m, 4H, 6-H₂, 6'-H₂), 3.34 (dd, 2H, $J=12.5$

Hz, 8.0 Hz, 16a-H, 16'a-H), [3.45 (dd, 1H, $J=12.5$ Hz, 3.0 Hz), 3.45 (dd, 1H, $J=12.5$ Hz, 8.0 Hz)]:[16a-H, 16'a-H], 3.65 (s, 6H, 3-OCH₃, 3'-OCH₃), [4.63 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 4.64 (d, 1H, $J=7.6$ Hz)]:[17 α -H, 17' α -H], 6.13 (s, 1H, 2a-H), 6.57 és 6.58 (2xs, 2x1H, 4-H, 4'-H), 6.73 és 6.74 (2xs, 2x1H, 1-H, 1'-H), 7.18 (d, 2H, $J=8.7$ Hz, 2''-H, 6''-H), 8.05 (d, 2H, $J=8.7$ Hz, 3''-H, 5''-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) [12.7, 12.8]:[C-18, C-18'], 21.0 (2C, 17-O-CO-CH₃, 17'-O-CO-CH₃), [26.1, 26.2, 27.1, 27.2, 28.3 (2C), 29.6 (2C), 36.8, 36.9]:[C-6, C-6', C-7, C-7', C-11, C-11', C-12, C-12', C-15, C-15'], 38.5 (2C, C-8, C-8'), [41.3 (2C), 43.6, 43.7]:[C-9, C-9', C-16, C-16'], 43.5 (C-2a), 44.3 (2C, C-13, C-13'), 48.5 (2C, C-14, C-14'), 54.8 (2C, C-16a, C-16'a), [55.5, 55.6]:[3-OCH₃, 3'-OCH₃], [84.2, 84.3]:[C-17, C-17'], [111.1, 111.3]:[C-4, C-4'], 123.1 (2C, C-3'', C-5''), [127.4, 127.5]:[C-1, C-1'], [127.7, 128.0, 131.5, 131.6, 136.0, 136.1]:[C-2, C-2', C-5, C-5', C-10, C-10'], 129.5 (2C, C-2'', C-6''), 146.0 (C-4''), 153.4 (C-1''), [155.0, 155.1]:[C-3, C-3'], 171.0 (2C, 17-O-CO, 17'-O-CO).

47

FAB-MS (m/z): 702 (MH⁺, 42%), 701 (99%), 418 (100%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.88 és 0.90 (2xs, 2x3H, 18-H₃, 18'-H₃), 2.91 (m, 4H, 6-H₂, 6'-H₂), 3.65 és 3.68 (2xs, 2x3H, 3-OCH₃, 3'-OCH₃), 6.17 (s, 1H, 2a-H), 6.60 és 6.61 (2xs, 2x1H, 4-H, 4'-H), 6.76 és 6.79 (2xs, 2x1H, 1-H, 1'-H), 7.18 (d, 2H, $J=8.7$ Hz, 2''-H, 6''-H), 8.06 (d, 2H, $J=8.7$ Hz, 3''-H, 5''-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 13.4 (2C, C-18, C-18'), 21.5 (2C, C-15, C-15'), [25.9, 26.1, 26.5, 26.6, 29.5, 29.6, 31.6 (2C), 35.8 (2C)]:[C-6, C-6', C-7, C-7', C-11, C-11', C-12, C-12', C-16, C-16'], [38.4, 38.5]:[C-8, C-8'], 43.2 (C-2a), [43.9, 44.1]:[C-9, C-9'], [47.9, 48.0]:[C-13, C-13'], [50.3, 50.4]:[C-14, C-14'], [55.5, 55.6]:[3-OCH₃, 3'-OCH₃], [111.3, 111.4]:[C-4, C-4'], 123.1 (2C, C-3'', C-5''), [127.2, 127.8]:[C-1, C-1'], [127.7, 128.1, 131.2, 131.5, 136.0, 136.1]:[C-2, C-2', C-5, C-5', C-10, C-10'], 129.5 (2C, C-2'', C-6''), 146.1 (C-4''), 153.4 (C-1''), [155.0, 155.3]:[C-3, C-3'], 220.5 (2C, C-17, C-17').

48

FAB-MS (m/z): 706 (MH⁺, 42%), 705 (100%), 420 (62%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.76 és 0.78 (2xs, 2x3H, 18-H₃, 18'-H₃), 2.85 (m, 4H, 6-H₂, 6'-H₂), 3.65 és 3.68 (2xs, 2x3H, 3-OCH₃, 3'-OCH₃), 3.70 (m, 2H, 17 α -H, 17' α -H),

6.19 (s, 1H, 2a-H), 6.58 és 6.59 (2xs, 2x1H, 4-H, 4'-H), 6.77 és 6.82 (2xs, 2x1H, 1-H, 1'-H), 7.19 (d, 2H, $J=8.7$ Hz, 2''-H, 6''-H), 8.06 (d, 2H, $J=8.7$ Hz, 3''-H, 5''-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 11.1 (2C, C-18, C-18'), 23.1 (2C, C-15, C-15'), [26.4, 26.6, 27.2, 27.3, 29.6, 29.7, 30.6 (2C), 36.7 (2C)]:[C-6, C-6', C-7, C-7', C-11, C-11', C-12, C-12', C-16, C-16'], [38.9, 39.0]:[C-8, C-8'], 43.0 (C-2a), [43.2, 43.3]:[C-13, C-13'], [43.9, 44.1]:[C-9, C-9'], [49.9, 50.1]:[C-14, C-14'], [55.6, 55.7]:[3-OCH₃, 3'-OCH₃], 81.8 (2C, C-17, C-17'), [111.2, 111.3]:[C-4, C-4'], 123.1 (2C, C-3'', C-5''), [127.2, 128.0]:[C-1, C-1'], [127.5, 128.1, 131.9, 132.2, 136.1, 136.2]:[C-2, C-2', C-5, C-5', C-10, C-10'], 129.5 (2C, C-2'', C-6''), 146.0 (C-4''), 153.7 (C-1''), [154.8, 155.1]:[C-3, C-3'].

4.2.4.1. A 17 β ,16 β -epoximetilén-3-metoxi-öszttra-1,3,5(10)-trién (5) gyűrűbővülési reakciója acetonnal

89,5 mg (0,3 mmol) 5-t 5 cm³ szárított acetonban feloldottuk, majd az oldatot 0°C-ra hűtöttük. A Lewis és Brønsted savakból 0,1 mmol mennyiséget, a heteropolisavakból 0,01 mmol mennyiséget adtunk hozzá. A bemérendő SnCl₄ és BF₃·OEt₂ kis mennyisége miatt először törzsoldatot készítettünk úgy, hogy az SnCl₄-ből, illetve a 48%-os kereskedelmi BF₃·OEt₂ oldatból 1-1 cm³-t mértünk 5 cm³ CH₂Cl₂-ba, majd a 0,1 mmol mennyiségnek megfelelő térfogatot adtuk az előkészített reakcióelegyhez. A reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával diklórmetán eluenst alkalmazva követtük. A reakció végét a felhasznált oxetán elfogyása jelezte. A reakcióelegy semlegesítését 2%-os NaOH-oldattal végeztük. Az elegyet CH₂Cl₂-nal extraháltuk, vízzel kimostuk, Na₂SO₄-on szárítottuk és bepároltuk. Az így kapott terméket diklórmetán/petroléter elegyből kristályosítottuk (49). A reakcióelegy HPLC analízise, 1 ml/min áramlási sebességgel és MeOH eluenssel történt. [10. táblázat]

4.2.4.2. A 17 β ,16 β -epoximetilén-3-metoxi-öszttra-1,3,5(10)-trién (5) gyűrűbővülési reakciója acetaldehiddel

89,5 mg (0,3 mmol) 17 β ,16 β -epoximetilén-3-metoxi-öszttra-1,3,5(10)-triént (5) 4 cm³ szárított diklórmetánban, kloroformban vagy széntetrakloridban oldottuk, majd 1 cm³ acetaldehidet adtunk hozzá. A Lewis és Brønsted savakból 0,1 mmol mennyiséget, a heteropolisavakból 0,01 mmol mennyiséget adtunk hozzá. Az SnCl₄ és BF₃·OEt₂ bemérése 4.2.4.1 alapján történt. A reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával követtük. A futtatószer 2,5% etil-

acetát/diklórmetán elegy volt. A reakció végét a felhasznált oxetán elfogyása jelezte. A reakcióelegy semlegesítését 2%-os NaOH-oldattal végeztük. Az elegyet CH_2Cl_2 -nal extraháltuk, vízzel kimostuk, Na_2SO_4 -on szárítottuk, majd bepároltuk. A reakciótermékek elválasztása oszlopkromatográfiával, 2,5% etil-acetát/diklórmetán eleggyel történt. A fizikai adatok meghatározása céljából a termékeket (**53**, **54**) diklórmetán/petroléter elegyből kristályosítottuk. A HPLC analízis 1 ml/min áramlási sebességgel történt, 95% MeOH : 5% H_2O izokratikus elegyét alkalmazva eluensként. [10. táblázat]

4.2.4.3. A 16 β -hidroximetil-3-metoxi-ösztro-1,3,5(10)-trién-17 β -ol-acetaldehyd-acetát epimerek (**53**, **54**) izomerizációs reakciója

68 mg (0,2 mmol) tiszta 1,3-dioxánt (**53**, **54**) szárított diklórmetánban, kloroformban vagy széntetrakloridban oldottuk, majd különböző mennyiségű (1×10^{-2} M, 5×10^{-3} M) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ -ot adunk hozzá, különböző hőmérsékleteken (25, 30, 35, 40°C). Az oldatból meghatározott időközönként 2-2 cm^3 mintát vettünk, és 2%-os NaOH-oldattal leállítottuk a reakciót. Az elegyeket 10 cm^3 CH_2Cl_2 -nal extraháltuk, majd vízzel kimostuk, Na_2SO_4 -on szárítottuk és bepároltuk. Az így kapott mintákat HPLC-vel analizáltuk, 1 ml/min áramlási sebességet és 95% MeOH : 5% H_2O izokratikus elegyét alkalmazva eluensként.

10. táblázat:

termék	összegképlet	M_r	T [%]	O.p. [°C]	$[\alpha]_D$	R_f
49	$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_3$	356,50	78	162-164	+82,5	0,39 ^a
53	$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_3$	342,47	58	153-157	+77,4	0,55 ^b
54	$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_3$	342,47	33	183-186	+102,9	0,41 ^b

^a diklórmetán; ^b etil-acetát/diklórmetán = 2,5:97,5.

49

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.88 (s, 3H 18- H_3), 1.34 és 1.40 (2 \times s, 2 \times 3H, C(O,O)-(CH₃)₂), 2.86 (m, 2H, 6- H_2), 3.54 (dd, 1H, $J=11.9$ Hz, 10.5 Hz, 16a-H), 3.67 (dd, 1H, $J=10.5$ Hz, 6.4 Hz, 16a-H), 3.75 (d, 1H, $J=10.3$ Hz, 17 α -H), 3.77 (s, 3H, 3-OCH₃), 6.63 (d, 1H, $J=2.7$ Hz, 4-H), 6.70 (dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.7 Hz, 2-H), 7.20 (d, 1H, $J=8.6$ Hz, 1-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 13.3 (C-18), [25.1, 27.4]:[C(O,O)- $\text{C}(\text{H}_3)_2$], [26.4, 27.7, 27.9, 29.8, 38.3]:[C-6, C-7, C-11, C-12, C-15], [37.8, 38.4]:[C-8, C-16], 43.9 (C-9), 44.3 (C-13), 49.6 (C-14), 55.2 (3-OCH₃), 63.3 (C-16a), 77.2 (C-17), 98.7 (C(O,O)), 111.3 (C-2), 113.8 (C-4), 126.3 (C-1), 132.6 (C-10), 137.9 (C-5), 157.4 (C-3).

53

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.92 (s, 3H 18-H₃), 1.31 (d, 3H, $J=5.0$ Hz, C(O,O)-CH₃), 2.86 (m, 2H, 6-H₂), 3.67 (dd, 1H, $J=11.4$ Hz, 10.1 Hz, 16a-H), 3.76 (d, 1H, $J=10.2$ Hz, 17 α -H), 3.78 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.83 (dd, 1H, $J=10.1$ Hz, 6.6 Hz, 16a-H), 4.95 (q, 1H, $J=5.0$ Hz, C(O,O)-H), 6.63 (d, 1H, $J=2.7$ Hz, 4-H), 6.71 (dd, 1H, $J=8.5$ Hz, 2.7 Hz, 2-H), 7.21 (d, 1H, $J=8.5$ Hz, 1-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 13.0 (C-18), 21.9 (C(O,O)- $\text{C}(\text{H}_3)$), [26.3, 27.7, 28.4, 29.8, 38.1]:[C-6, C-7, C-11, C-12, C-15], [36.3, 37.9, 43.8, 49.7]:[C-8, C-9, C-14, C-16], 44.0 (C-13), 55.2 (3-OCH₃), 64.9 (C-16a), 86.1 (C-17), 94.9 (C(O,O)), 111.5 (C-2), 113.8 (C-4), 126.3 (C-1), 132.5 (C-10), 137.7 (C-5), 157.5 (C-3).

54

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.94 (s, 3H 18-H₃), 1.32 (d, 3H, $J=4.9$ Hz, C(O,O)-CH₃), 2.86 (m, 2H, 6-H₂), 3.47 (t, 1H, $J=11.6$ Hz, 16a-H), 3.77 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.78 (d, 1H, $J=10.2$ Hz, 17 α -H), 4.18 (dd, 1H, $J=11.6$ Hz, 8.6 Hz, 16a-H), 4.98 (q, 1H, $J=4.9$ Hz, C(O,O)-H), 6.63 (d, 1H, $J=2.6$ Hz, 4-H), 6.71 (dd, 1H, $J=8.5$ Hz, 2.6 Hz, 2-H), 7.20 (d, 1H, $J=8.5$ Hz, 1-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 14.7 (C-18), 21.8 (C(O,O)- $\text{C}(\text{H}_3)$), [26.0, 27.5, 27.9, 29.8, 37.6]:[C-6, C-7, C-11, C-12, C-15], [31.5, 37.9, 44.1, 48.5]:[C-8, C-9, C-14, C-16], 45.2 (C-13), 55.2 (3-OCH₃), 71.4 (C-16a), 82.6 (C-17), 96.2 (C(O,O)), 111.5 (C-2), 113.8 (C-4), 126.3 (C-1), 132.5 (C-10), 137.8 (C-5), 157.4 (C-3).

4.2.5.1. A 16-hidroximetil-3-metoxi-ösztira-1,3,5(10)-trién-17-ol izomerek (1a, 2a, 3a, 4a) gyűrűs acetál képzési reakciója

316 mg (1 mmol) megfelelő 16-hidroximetil-3-metoxi-ösztira-1,3,5(10)-trién-17-ol-t (1a, 2a, 3a, 4a) szuszpendáltunk 10 cm³ CH₂Cl₂-ban, és 0,8 cm³ (3 mmol) acetaldehid-dietil-acetált adtunk hozzá, majd 10 percig forraltuk. Az ellenőrzést 2,5% etil-acetát-diklórmétán elegyben

vékonyréteg-kromatográfiával végeztük. Ezután 100 cm³ 2%-os NaOH-oldatba öntöttük, 50 cm³ CH₂Cl₂-nal extraháltuk. A szerves részt vízzel kimostuk, Na₂SO₄-on szárítottuk és bepároltuk. Az így kapott mintákat HPLC-vel analizáltuk, 1 ml/min áramlási sebességet és 95% MeOH :5% H₂O izokratikus elegyét alkalmazva eluensként. A reakciótermékek (**53**, **54**, **55**, **56**, **59**) tisztítása oszlopkromatográfiával, 2,5% etil-acetát-diklórmétán elegyével történt. A fizikai adatok meghatározása céljából a termékeket acetontól kristályosítottuk. [11. táblázat]

4.2.5.2 A 16 β -hidroximetil-3-metoxi-özstra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (**1a**) reakciója benzonitril-, *p*-NO₂-, *p*-Cl- illetve *p*-OCH₃-benzonitril-dietilacetállal

316 mg (1 mmol) **1a**-t szuszpendáltunk 10 cm³ CH₂Cl₂-ban, és 3 mmol megfelelő dietil-acetált adunk hozzá, majd 10 percig forraltuk. Az ellenőrzést *terc*-butil-metiléter/petroléter eluens eleggyel vékonyréteg-kromatográfiával végeztük. Ezután 100 cm³ 2%-os NaOH-oldatba öntöttük, 50 cm³ CH₂Cl₂-nal extraháltuk. A szerves részt vízzel kimostuk, Na₂SO₄-on szárítottuk és bepároltuk. A reakciótermékek (**57a-d**; **58a-d**) tisztítása oszlopkromatográfiával, a 11. táblázatban megadott összetételű *terc*-butil-metiléter/petroléter eluens eleggyel történt. A fizikai adatok meghatározása céljából a termékeket aceton/petroléter elegyből kristályosítottuk. [11. táblázat]

11. táblázat:

termék	összegképlet	M _r	T [%] [#]	O.p. [°C]	[α] _D	R _f [*]
53	C ₂₂ H ₃₀ O ₃	342,47	63 ^b	153-157	+77,4	0,55 ^b
54	C ₂₂ H ₃₀ O ₃	342,47	36 ^b	183-186	+102,9	0,41 ^b
55	C ₂₂ H ₃₀ O ₃	342,47	31 ^a	141-143	+58,7	0,56 ^a
56	C ₂₂ H ₃₀ O ₃	342,47	68 ^a	179-181	+108,0	0,63 ^a
59	C ₂₂ H ₃₀ O ₃	342,47	38 ^a	204-207	+68,0	0,39 ^a
57a	C ₂₇ H ₃₂ O ₃	404,55	60 ^c	101-102	+94	0,53 ^d
58a*	C ₂₇ H ₃₂ O ₃	404,55	33 ^c	162-163	+55	0,59 ^d
57b	C ₂₇ H ₃₁ NO ₅	449,55	63 ^d	168-169	+109	0,41 ^d
58b	C ₂₇ H ₃₁ NO ₅	449,55	31 ^d	209-211	+29	0,49 ^d

termék	összegképlet	M _r	T [%] [#]	O.p. [°C]	[α] _D	R _f [*]
57c	C ₂₇ H ₃₁ O ₃ Cl	440,00	62 ^c	138-140	+101	0,24 ^c
58c	C ₂₇ H ₃₁ O ₃ Cl	440,00	32 ^c	161-163	+35	0,30 ^c
57d	C ₂₈ H ₃₄ O ₄	434,58	55 ^d	126-130	+104	0,36 ^d
58d	C ₂₈ H ₃₄ O ₄	434,58	28 ^d	174-176	+44	0,42 ^d

* A vegyület röntgen-szerkezetvizsgálatai a 12. táblázatban találhatók.

[#] Az oszlopkromatográfiás elválasztásnál alkalmazott etil-acetát/diklórmetán eluensek összetétele: ^a diklórmetán;

^b etil-acetát/diklórmetán = 2,5:97,5; illetve a *terc*-butil-metiléter/petroléter eluens elegyek összetétele: ^c 5:95;

^d 10:90.

^{*} ^a diklórmetán; ^b etil-acetát/diklórmetán = 2,5:97,5; ^c *terc*-butil-metiléter/petroléter = 5:95; ^d *terc*-butil-metiléter/petroléter = 15:85.

55

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.77 (s, 3H 18-H₃), 1.31 (d, 3H, *J*=5.2 Hz, C(O,O)-CH₃), 2.86 (m, 2H, 6-H₂), 3.30 (t, 1H, *J*=10.4 Hz, 16a-H), 3.75 (d, 1H, *J*=5.4 Hz, 17β-H), 3.77 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.93 (dd, 1H, *J*=10.8 Hz, 8.4 Hz, 16a-H), 5.17 (q, 1H, *J*=5.2 Hz, C(O,O)-H), 6.62 (d, 1H, *J*=2.7 Hz, 4-H), 6.70 (dd, 1H, *J*=8.5 Hz, 2.7 Hz, 2-H), 7.21 (d, 1H, *J*=8.5 Hz, 1-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 17.6 (C-18), 19.4 (C(O,O)-CH₃), [26.4, 28.4, 29.4, 30.2, 31.5]:[C-6, C-7, C-11, C-12, C-15], [39.1, 39.4]:[C-16, C-8], 43.9 (C-9), 45.4 (C-13), 48.5 (C-14), 55.5 (3-OCH₃), 65.2 (C-16a), 76.8 (C-17), 96.2 (C(O,O)), 111.8 (C-2), 114.2 (C-4), 126.6 (C-1), 133.2 (C-10), 138.3 (C-5), 157.8 (C-3).

56

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.75 (s, 3H 18-H₃), 1.30 (d, 3H, *J*=5.0 Hz, C(O,O)-CH₃), 2.85 (m, 2H, 6-H₂), 3.66 (d, 1H, *J*=3.9 Hz, 17β-H), 3.77 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.95 (m, 2H, 16a-H₂), 4.60 (q, 1H, *J*=5.0 Hz, C(O,O)-H), 6.62 (d, 1H, *J*=2.5 Hz, 4-H), 6.70 (dd, 1H, *J*=8.6 Hz, 2.5 Hz, 2-H), 7.20 (d, 1H, *J*=8.6 Hz, 1-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 16.5 (C-18), 21.3 (C(O,O)-CH₃), [26.2, 28.1, 29.7, 30.0, 30.2]:[C-6, C-7, C-11, C-12, C-15], 34.2 (C-16), 39.2 (C-8), 43.7 (C-9), 46.6 (C-13), 48.5 (C-14), 55.2 (3-OCH₃), 69.6 (C-16a), 83.8 (C-17), 96.8 (C(O,O)), 111.5 (C-2), 113.9 (C-4), 126.3 (C-1), 133.1 (C-10), 138.1 (C-5), 157.5 (C-3).

59

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.88 (s, 3H 18- H_3), 1.37 (d, 3H, $J=5.0$ Hz, C(O,O)- CH_3), 2.84 (m, 2H, 6- H_2), 3.07 (d, 1H, $J=10.3$ Hz, 17 α -H), 3.62 (t, 1H, $J=10.2$ Hz, 16a-H), 3.76 (s, 3H, 3-O CH_3), 4.22 (dd, 1H, $J=10.2$ Hz, 4.2 Hz, 16a-H), 4.76 (q, 1H, $J=5.0$ Hz, C(O,O)-H), 6.62 (d, 1H, $J=2.3$ Hz, 4-H), 6.70 (dd, 1H, $J=8.5$ Hz, 2.3 Hz, 2-H), 7.18 (d, 1H, $J=8.5$ Hz, 1-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 12.7 (C-18), 20.9 (C(O,O)- CH_3), [22.3, 26.1, 27.3, 29.7, 36.2]:[C-6, C-7, C-11, C-12, C-15], [37.9, 38.1]:[C-8, C-16], 42.0 (C-13), 44.8 (C-9), 49.8 (C-14), 55.2 (3-O CH_3), 73.0 (C-16a), 91.7 (C-17), 99.8 (C(O,O)), 111.5 (C-2), 113.9 (C-4), 126.2 (C-1), 132.6 (C-10), 137.8 (C-5), 157.6 (C-3).

60

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.77 (s, 3H 18- H_3), 1.19 (m, 6H, 2 \times Et- CH_3), 2.86 (m, 2H, 6- H_2), 3.52 (m, 7H, 16a- H_2 , 17 β -H, 2 \times Et- CH_2), 3.77 (s, 3H, 3-O CH_3), [4.71, 4.82]:[2 \times m, 2 \times 1H, 2 \times acetal-H], 6.62 (d, 1H, $J=2.4$ Hz, 4-H), 6.70 (dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.4 Hz, 2-H), 7.22 (d, 1H, $J=8.6$ Hz, 1-H).

57a

EI-MS (70eV, m/z): 404(M^+ , 100%), 298 (19%), 240 (16%), 228 (30%), 173 (17%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.96 (s, 3H 18- H_3), 2.86 (m, 2H, 6- H_2), 3.78 (s, 3H, 3-O CH_3), 3.84 (dd, 1H, $J=11.9$ Hz, 10.0 Hz, 16a- H_{ax}), 3.96 (d, 1H, $J=9.5$ Hz, 17 α -H), 3.99 (dd, 1H, $J=10.0$ Hz, 6.0 Hz, 16a- H_{eq}), 5.72 (s, 1H, C(O,O)-H), 6.63 (d, 1H, $J=2.7$ Hz, 4-H), 6.71 (dd, 1H, $J=8.5$ Hz, 2.7 Hz, 2-H), 7.21 (d, 1H, $J=8.5$ Hz, 1-H), 7.35 (m, 3H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 7.48 (dd, 2H, $J=8.0$ Hz, 1.5 Hz, 2'-H, 6'-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 13.2 (C-18), [26.3, 27.8, 28.5, 29.8, 38.1]:[C-6, C-7, C-11, C-12, C-15], 36.9 (C-16), 37.9 (C-8), 43.9 (C-9), 44.3 (C-13), 49.8 (C-14), 55.2 (3-O CH_3), 65.2 (C-16a), 86.2 (C-17), 97.3 (C(O,O)), 111.5 (C-2), 113.8 (C-4), 126.1 (2C, C-2', C-6'), 126.3 (C-1), 128.3 (2C, C-3', C-5'), 128.6 (C-4'), 132.5 (C-10), 137.8 (C-5), 140.3 (C-1'), 157.5 (C-3).

58a

EI-MS (70eV, m/z): 404(M^+ , 100%), 298 (37%), 240 (20%), 228 (40%), 173 (22%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.04 (s, 3H 18- H_3), 2.86 (m, 2H, 6- H_2), 3.71 (dd, 1H, $J=12.0$ Hz, 11.1 Hz, 16a- H_{ax}), 3.77 (s, 3H, 3- OCH_3), 3.81 (d, 1H, $J=9.9$ Hz, 17 α -H), 4.28 (dd, 1H, $J=11.1$ Hz, 8.0 Hz, 16a- H_{ekv}), 5.85 (s, 1H, C(O,O)-H), 6.63 (d, 1H, $J=2.7$ Hz, 4-H), 6.71 (dd, 1H, $J=8.5$ Hz, 2.7 Hz, 2-H), 7.20 (d, 1H, $J=8.5$ Hz, 1-H), 7.37 (m, 3H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 7.51 (dd, 2H, $J=8.0$ Hz, 1.3 Hz, 2'-H, 6'-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 14.6 (C-18), [26.1, 27.5, 28.1, 29.8, 37.7]:[C-6, C-7, C-11, C-12, C-15], 33.0 (C-16), 37.8 (C-8), 44.0 (C-9), 45.4 (C-13), 48.7 (C-14), 55.2 (3- OCH_3), 70.4 (C-16a), 82.2 (C-17), 98.2 (C(O,O)), 111.5 (C-2), 113.8 (C-4), 126.2 (2C, C-2', C-6'), 126.3 (C-1), [128.2, 128.6 (2C)]:[C-3', C-4', C-5'], 132.5 (C-10), 137.8 (C-5), 139.8 (C-1'), 157.5 (C-3).

57b

EI-MS (70eV, m/z): 449(M^+ , 100%), 316 (30%), 298 (25%), 227 (15%), 173 (23%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.98 (s, 3H 18- H_3), 2.87 (m, 2H, 6- H_2), 3.77 (s, 3H, 3- OCH_3), 3.80 (m, 2H, 16a- H_{ax} , 17 α -H), 3.98 (dd, 1H, $J=10.9$ Hz, 8.2 Hz, 16a- H_{ekv}), 5.78 (s, 1H, C(O,O)-H), 6.63 (d, 1H, $J=2.7$ Hz, 4-H), 6.71 (dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.7 Hz, 2-H), 7.21 (d, 1H, $J=8.6$ Hz, 1-H), 7.65 (d, 2H, $J=8.5$ Hz, 2'-H, 6'-H), 8.22 (d, 2H, $J=8.5$ Hz, 3'-H, 5'-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 13.2 (C-18), [26.2, 27.8, 28.4, 29.8, 38.1]:[C-6, C-7, C-11, C-12, C-15], 36.9 (C-16), 37.8 (C-8), 43.8 (C-9), 44.4 (C-13), 49.7 (C-14), 55.2 (3- OCH_3), 65.1 (C-16a), 86.3 (C-17), 95.8 (C(O,O)), 111.5 (C-2), 113.8 (C-4), 123.5 (2C, C-3', C-5'), 126.3 (C-1), 127.2 (2C, C-2', C-6'), 132.3 (C-10), 137.8 (C-5), 146.8 (C-4'), 148.0 (C-1'), 157.5 (C-3).

58b

EI-MS (70eV, m/z): 449(M^+ , 100%), 298 (65%), 227 (15%), 228 (16%), 173 (23%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.03 (s, 3H 18- H_3), 2.86 (m, 2H, 6- H_2), 3.74 (m, 2H, 16a- H_{ax} , 17 α -H), 3.77 (s, 3H, 3- OCH_3), 4.28 (dd, 1H, $J=11.0$ Hz, 8.0 Hz, 16a- H_{ekv}), 5.92 (s, 1H, C(O,O)-H), 6.63 (d, 1H, $J=2.6$ Hz, 4-H), 6.71 (dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.6 Hz, 2-H), 7.20 (d, 1H, $J=8.6$ Hz, 1-H), 7.70 (d, 2H, $J=8.6$ Hz, 2'-H, 6'-H), 8.23 (d, 2H, $J=8.6$ Hz, 3'-H, 5'-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 14.5 (C-18), [26.1, 27.5, 28.0, 29.7, 37.7]:[C-6, C-7, C-11, C-12, C-15], 33.4 (C-16), 37.8 (C-8), 44.0 (C-9), 45.2 (C-13), 48.6 (C-14), 55.2 (3- OCH_3), 70.0 (C-16a), 82.1 (C-17), 96.6 (C(O,O)), 111.5 (C-2), 113.8 (C-4), 123.4 (2C, C-3',

C-5'), 126.3 (C-1), 127.3 (2C, C-2', C-6'), 132.3 (C-10), 137.7 (C-5), 146.5 (C-4'), 148.5 (C-1'), 157.5 (C-3).

57c

EI-MS (70eV, m/z): 440(M^+ , 100%), 313 (25%), 298 (45%), 227 (35%), 135 (28%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.98 (s, 3H 18- H_3), 2.86 (m, 2H, 6- H_2), 3.77 (s, 3H, 3-O CH_3), 3.82 (m, 1H, 16a-H), 3.97 (m, 2H, 16a-H, 17 α -H), 5.69 (s, 1H, C(O,O)-H), 6.63 (d, 1H, $J=2.3$ Hz, 4-H), 6.71 (dd, 1H, $J=8.5$ Hz, 2.3 Hz, 2-H), 7.20 (d, 1H, $J=8.5$ Hz, 1-H), 7.33 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, 2'-H, 6'-H), 7.41 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, 3'-H, 5'-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 13.2 (C-18), [26.3, 27.8, 28.4, 29.8, 37.8]:[C-6, C-7, C-11, C-12, C-15], [36.8, 38.1]:[C-8, C-16], 43.8 (C-9), 44.3 (C-13), 49.8 (C-14), 55.2 (3-O CH_3), 65.1 (C-16a), 86.2 (C-17), 96.6 (C(O,O)), 111.5 (C-2), 113.8 (C-4), 126.3 (C-1), 127.6 (2C, C-3', C-5'), 128.4 (2C, C-2', C-6'), 132.4 (C-10), 134.4 (C-4'), 137.8 (C-5), 138.8 (C-1'), 157.5 (C-3).

58c

EI-MS (70eV, m/z): 440(M^+ , 100%), 298 (49%), 227 (35%), 228 (39%), 173 (24%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.01 (s, 3H 18- H_3), 2.85 (m, 2H, 6- H_2), 3.72 (m, 2H, 16a- H_{ax} , 17 α -H), 3.77 (s, 3H, 3-O CH_3), 4.26 (t, 1H, $J=9.9$ Hz, 16a- H_{ekv}), 5.81 (s, 1H, C(O,O)-H), 6.62 (d, 1H, $J=2.7$ Hz, 4-H), 6.70 (dd, 1H, $J=8.5$ Hz, 2.7 Hz, 2-H), 7.20 (d, 1H, $J=8.5$ Hz, 1-H), 7.34 (d, 2H, $J=8.0$ Hz, 2'-H, 6'-H), 7.45 (d, 2H, $J=8.0$ Hz, 3'-H, 5'-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 14.5 (C-18), [26.1, 27.5, 28.0, 29.8, 37.7]:[C-6, C-7, C-11, C-12, C-15], 33.0 (C-16), 37.8 (C-8), 44.0 (C-9), 45.2 (C-13), 48.6 (C-14), 55.2 (3-O CH_3), 70.3 (C-16a), 82.2 (C-17), 97.4 (C(O,O)), 111.5 (C-2), 113.8 (C-4), 126.4 (C-1), 127.7 (2C, C-3', C-5'), 128.4 (2C, C-2', C-6'), 132.4 (C-10), 134.4 (C-4'), 137.8 (C-5), 138.3 (C-1'), 157.5 (C-3).

57d

EI-MS (70eV, m/z): 434(M^+ , 80%), 313 (40%), 298 (100%), 228 (30%), 173 (25%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.03 (s, 3H 18- H_3), 2.86 (m, 2H, 6- H_2), 3.69 (t, 1H, $J=11.7$ Hz, 16a- H_{ax}), 3.77 (s, 3H, 3-O CH_3), 3.80 (m, 4H, 17 α -H, 4'-O CH_3), 4.26 (dd, 1H, $J=11.0$ Hz, 8.1 Hz, 16a- H_{ekv}), 5.80 (s, 1H, C(O,O)-H), 6.63 (d, 1H, $J=2.5$ Hz, 4-H), 6.70 (dd,

^1H , $J=8.6$ Hz, 2.5 Hz, 2-H), 6.89 (d, 2H, $J=8.6$ Hz, 3'-H, 5'-H), 7.19 (d, 1H, $J=8.6$ Hz, 1-H), 7.43 (d, 2H, $J=8.6$ Hz, 2'-H, 6'-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 13.2 (C-18), [26.3, 27.8, 28.5, 29.8, 38.1]:[C-6, C-7, C-11, C-12, C-15], 36.8 (C-16), 37.8 (C-8), 43.9 (C-9), 44.3 (C-13), 49.8 (C-14), [55.2, 55.3]:[3-OCH₃, 4'-OCH₃], 65.2 (C-16a), 86.2 (C-17), 97.2 (C(O,O)), 111.5 (C-2), 113.7 (C-4), 113.8 (2C, C-3', C-5'), 126.3 (C-1), 127.4 (2C, C-2', C-6'), 132.5 (C-10), 132.8 (C-1'), 137.8 (C-5), 157.5 (C-3), 159.9 (C-4').

58d

EI-MS (70eV, m/z): 434(M^+ , 30%), 316 (100%), 298 (30%), 257 (28%), 228 (25%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.03 (s, 3H 18-H₃), 2.86 (m, 2H, 6-H₂), 3.69 (t, 1H, $J=11.7$ Hz, 16a-H_{ax}), 3.77 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.80 (m, 4H, 17 α -H, 4'-OCH₃), 4.26 (dd, 1H, $J=11.0$ Hz, 8.1 Hz, 16a-H_{eqv}), 5.80 (s, 1H, C(O,O)-H), 6.63 (d, 1H, $J=2.5$ Hz, 4-H), 6.70 (dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.5 Hz, 2-H), 6.89 (d, 2H, $J=8.6$ Hz, 3'-H, 5'-H), 7.19 (d, 1H, $J=8.6$ Hz, 1-H), 7.43 (d, 2H, $J=8.6$ Hz, 2'-H, 6'-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 14.6 (C-18), [26.1, 27.5, 28.1, 29.8, 37.7]:[C-6, C-7, C-11, C-12, C-15], 32.9 (C-16), 37.9 (C-8), 44.0 (C-9), 45.2 (C-13), 48.7 (C-14), [55.2, 55.3]:[3-OCH₃, 4'-OCH₃], 70.5 (C-16a), 82.3 (C-17), 98.1 (C(O,O)), 111.5 (C-2), 113.7 (C-4), 113.8 (2C, C-3', C-5'), 126.3 (C-1), 127.5 (2C, C-2', C-6'), 132.2 (C-1'), 132.5 (C-10), 137.8 (C-5), 157.5 (C-3), 159.8 (C-4').

12. táblázat:

Röntgen-szerkezetvizsgáló adatok az **58a** vegyülethez

(a kristályrendszer ortorombos, a kristálméret: 0,7 × 0,5 × 0,3 mm, T= 133K)

Atomkoordináták [\AA]			
	x	y	z
O(17)	0.0259(9)	0.0336(11)	0.0253(9)
O(16A)	0.0266(9)	0.0315(11)	0.0383(11)
O(3)	0.0407(12)	0.0344(12)	0.0462(12)
C(1)	0.0311(14)	0.0234(14)	0.0312(14)
C(2)	0.0347(15)	0.0218(14)	0.0335(15)
C(3)	0.0295(14)	0.0293(15)	0.0269(14)
C(4)	0.0261(13)	0.0308(15)	0.0284(14)
C(5)	0.0241(13)	0.0238(14)	0.0269(14)

Atomkoordináták [Å]			
	x	y	z
C(6)	0.0316(14)	0.0212(14)	0.0408(16)
C(7)	0.0287(14)	0.0191(14)	0.0303(14)
C(8)	0.0219(12)	0.0214(14)	0.0273(13)
C(9)	0.0230(12)	0.0196(13)	0.0286(14)
C(10)	0.0244(13)	0.0200(14)	0.0247(13)
C(11)	0.0330(14)	0.0179(14)	0.0354(15)
C(12)	0.0312(14)	0.0242(15)	0.0327(14)
C(13)	0.0200(12)	0.0233(14)	0.0263(13)
C(14)	0.0218(12)	0.0207(14)	0.0287(14)
C(15)	0.0333(15)	0.0197(14)	0.0380(15)
C(16)	0.0234(13)	0.0253(14)	0.0343(15)
C(17)	0.0199(12)	0.0253(14)	0.0244(13)
C(18)	0.0240(13)	0.0295(15)	0.0310(14)
C(16A)	0.0270(13)	0.0286(16)	0.0401(16)
C(3O)	0.0370(16)	0.0374(18)	0.0397(17)
C(OO)	0.0193(12)	0.0354(16)	0.0288(14)
C(1')	0.0208(12)	0.0448(19)	0.0245(13)
C(2')	0.0393(16)	0.0470(19)	0.0270(15)
C(3')	0.0519(19)	0.054(2)	0.0313(16)
C(4')	0.0383(17)	0.074(3)	0.0324(17)
C(5')	0.0392(17)	0.066(2)	0.0384(18)
C(6')	0.0324(15)	0.048(2)	0.0359(16)

Kötéshosszak [Å]			
O(17)-C(OO)	1.415(3)	C(10)-C(1)	1.390(4)
O(17)-C(17)	1.436(3)	C(12)-C(13)	1.527(4)
O(16A)-C(OO)	1.406(4)	C(12)-C(11)	1.536(4)
O(16A)-C(16A)	1.437(3)	C(13)-C(18)	1.532(4)
O(3)-C(3)	1.375(3)	C(14)-C(15)	1.526(4)
O(3)-C(3O)	1.426(4)	C(14)-C(13)	1.548(3)
C(1)-C(2)	1.389(4)	C(16)-C(17)	1.556(4)
C(3)-C(2)	1.391(4)	C(16)-C(15)	1.559(4)
C(4)-C(3)	1.380(4)	C(17)-C(13)	1.540(4)
C(4)-C(5)	1.397(4)	C(16A)-C(16)	1.509(4)
C(5)-C(10)	1.406(4)	C(OO)-C(1')	1.509(4)
C(5)-C(6)	1.512(4)	C(1')-C(6')	1.386(4)
C(6)-C(7)	1.521(4)	C(1')-C(2')	1.389(5)
C(8)-C(14)	1.524(4)	C(2')-C(3')	1.384(4)
C(8)-C(7)	1.529(4)	C(3')-C(4')	1.381(5)
C(9)-C(10)	1.523(4)	C(5')-C(4')	1.377(6)
C(9)-C(8)	1.534(4)	C(6')-C(5')	1.390(5)
C(9)-C(11)	1.535(3)		

Kötésszögek [°]			
C(OO)-O(17)-C(17)	118.01(19)	C(8)-C(14)-C(13)	113.4(2)
C(OO)-O(16A)-C(16A)	108.7(2)	C(15)-C(14)-C(13)	104.0(2)
C(3)-O(3)-C(3O)	117.3(2)	C(5)-C(6)-C(7)	113.5(2)
C(3)-C(4)-C(5)	121.5(3)	C(6)-C(7)-C(8)	110.4(2)
C(10)-C(9)-C(8)	112.1(2)	O(16A)-C(16A)-C(16)	111.0(2)
C(10)-C(9)-C(11)	113.9(2)	C(1')-C(6')-C(5')	120.6(3)
C(8)-C(9)-C(11)	111.7(2)	C(16A)-C(16)-C(17)	112.9(2)
C(14)-C(8)-C(7)	114.2(2)	C(16A)-C(16)-C(15)	114.0(2)
C(14)-C(8)-C(9)	108.2(2)	C(17)-C(16)-C(15)	104.5(2)
C(7)-C(8)-C(9)	109.2(2)	O(17)-C(17)-C(13)	116.6(2)
O(3)-C(3)-C(4)	116.0(3)	O(17)-C(17)-C(16)	115.4(2)
O(3)-C(3)-C(2)	124.6(3)	C(13)-C(17)-C(16)	106.4(2)
C(4)-C(3)-C(2)	119.4(3)	C(13)-C(12)-C(11)	112.3(2)
O(16A)-C(OO)-O(17)	112.1(2)	C(12)-C(13)-C(18)	110.1(2)
O(16A)-C(OO)-C(1')	109.7(2)	C(12)-C(13)-C(17)	114.6(2)
O(17)-C(OO)-C(1')	107.0(2)	C(18)-C(13)-C(17)	111.6(2)
C(6')-C(1')-C(2')	118.8(3)	C(12)-C(13)-C(14)	108.1(2)
C(6')-C(1')-C(OO)	122.1(3)	C(18)-C(13)-C(14)	113.5(2)
C(2')-C(1')-C(OO)	119.0(3)	C(17)-C(13)-C(14)	98.5(2)
C(4)-C(5)-C(10)	119.9(3)	C(3')-C(2')-C(1')	120.1(3)
C(4)-C(5)-C(6)	118.5(3)	C(9)-C(11)-C(12)	113.0(2)
C(10)-C(5)-C(6)	121.6(3)	C(1)-C(2)-C(3)	118.9(3)
C(1)-C(10)-C(5)	117.2(3)	C(14)-C(15)-C(16)	103.8(2)
C(1)-C(10)-C(9)	121.4(2)	C(4')-C(3')-C(2')	121.0(3)
C(5)-C(10)-C(9)	121.3(2)	C(4')-C(5')-C(6')	120.3(3)
C(2)-C(1)-C(10)	123.1(3)	C(5')-C(4')-C(3')	119.1(3)
C(8)-C(14)-C(15)	121.2(2)		

5. ÖSSZEFOGLALÁS

A módosított szteroidok szintézise során a 16-hidroximetil-3-metoxi-ösztrea-1,3,5(10)-trién-17-ol izomerek *p*-toluolszulfonsav észterei (**1b-4b**) sztereoszelektív átalakulást mutattak. A *cisz* izomerek (**1b, 4b**) a szteránváz D-gyűrűjéhez kondenzált oxetánokhoz (**5, 7**) vezettek, míg a *transz* izomerek (**2b, 3b**) hasonló kísérleti feltételek mellett fragmentálódtak (**6**). Mindkét vegyülettípus jól hasznosítható szüntön-ekvivalensnek bizonyult a szteránváz további módosításához. Munkánk során az ösztéránváz D-gyűrűjéhez kondenzált oxetán gyűrű átalakulásait vizsgáltuk.

A 17 β ,16 β -epoximetilén-3-metoxi-ösztrea-1,3,5(10)-trién (**5**) savnitrilekkel végrehajtott reakciója lehetőséget kínált a szteránváz D-gyűrűjéhez kapcsolódó 1,3-helyzetű acilaminoalkoholok előállítására. Azt tapasztaltuk, hogy az alifás savnitrilekkel végzett átalakítás első lépéseként egy gyűrűbővült vegyülethez jutottunk, amely a spektroszkópai adatok alapján a szteránvázhoz kondenzált dihidrooxazin BF₃-komplexe (**11·BF₃**) volt. A vegyület bázikus közegben a megfelelő 16 β -acetaminometil,17 β -hidroxiszteroidhoz (**8**), savas körülmények között a 16 β -aminometil,17 β -acetát sójához (**12**) vezetett. Az aromás savnitrilekkel végzett átalakítás során nyert dihidrooxazin vegyület (**20a-g**) ezel szemben rendkívül stabilnak mutatkozott, sem bázikus, sem savas közegben nem tapasztaltunk gyűrűfelnyílási reakciót. A szubsztituált aromás savnitrilekkel végzett átalakításnál erős szubsztituens függést tapasztaltunk. A dihidrooxazin gyűrű képződése erősen elektronvonzó csoportok esetében igen rossz nyeredéssel, míg elektron küldő csoportok esetében jó kitermeléssel következett be.

A 17 α ,16 α -epoximetilén-3-metoxi-ösztrea-1,3,5(10)-trién (**7**) esetében az oxetán gyűrű felnyílásával keletkező karbókation *Wagner-Meerwein* átrendeződéssel stabilizálódott, kizárólag a 16 α -hidroximetil-3-metoxi-17 β -metil-18-norestra-1,3,5(10),16-tetraén (**21**) képződött.

A 16 β -azidometil,17 β -hidroxiszármazékból (**13a**) *Schmidt* reakcióval alifás, aromás és szubsztituált aromás aldehidekkel szintén előállíthatóak voltak az ösztéránváz D-gyűrűjéhez kondenzált 5',6'-dihidro-4'*H*-1',3'-oxazin-származékok (**20a-o**). Ebben a reakcióban az aldehid félacetál formájából képződő karbókation és az azido csoport közötti reakcióval alakult ki a dihidrooxazin gyűrű. Az alkalmazott aldehid szubsztituensének hatása a *Ritter*

reakcióhoz képest megfordult, ebben az esetben az erősen elektronvonzó szubsztituenst hordozó aldehidek készséggel, jó nyeredéssel vezettek a végtermékhez.

A *Schmidt* reakció körülményei között megvalósítottuk a másik *cisz* izomer, a 16 α -azidometil-3-metoxi-öszttra-1,3,5(10)-trién-17 α -ol (**16a**) gyűrűzárási reakcióját is, ahol a szteránváz D-gyűrűjéhez 16 α ,17 α -helyzetben kondenzált 2'-szubsztituált-5',6'-dihidro-4'*H*-1',3'-oxazin-származékokat (**22**) és a 2'-szubsztituált-5',6'-dihidro-2'*H*-1',3'-oxazin-származékokat (**23**) nyertük. Ez utóbbi vegyületek sztereoszelektív módon képződtek.

A 16-azidometil,17-hidroxi-származékok *transz* diasztereomerjeit (**14a**, **15a**) is reagáltattuk alifás, aromás és szubsztituált aromás aldehidekkel, BF₃·OEt₂ jelenlétében. A 16 β ,17 α -izomer (**15a**) esetén – az enyhe kísérleti körülmények ellenére – *Friedel-Crafts* alkilálási folyamattal értelmezhető szimmetrikus dimer-származékok képződtek (**25-28**), *Schmidt* típusú gyűrűzáródási reakció nem játszódott le. Ezzel ellentétben, a 16 α -azidometil,17 β -hidroxi vegyület (**14a**) reakciója során gyűrűzáródás is lejátszódott a dimerizáción kívül, így három dimert izoláltunk. Az egyik szimmetrikus dimer mindkét monomer egységén 1,3-azidoalkohol-csoport kapcsolódik a D-gyűrűkhöz (**29**, **32**), míg a másik szimmetrikus dimer esetben 5'',6''-dihidro-4''*H*-1'',3''-oxazin heterociklus (**31**, **34**, **36**). Az aszimmetrikus dimer az előző kettő hibridje, ahol az egyik azidoalkohol egység dihidrooxazin gyűrűvé alakult, a másik monomer rész pedig változatlanul maradt (**30**, **33**). A két diasztereomer *transz* azidoalkohol-származék sztereokémiai okok miatt eltérően viselkedik a D-gyűrű funkciós csoportjait érintő *Schmidt* reakcióban.

A *cisz* izomerek (**13a**, **16a**) aromás A-gyűrűjének alkilálhatóságát és a dimerizációra való hajlamát úgy bizonyítottuk, hogy a 16 β ,17 β - (**20g**) illetve a 16 α ,17 α -dihidrooxazin-származékokból (**22a**) előállítottuk a megfelelő dimer vegyületeket (**39**, **40**). Megállapítottuk egyrészt, hogy a *Schmidt* típusú gyűrűzáródási reakció sebessége nagyobb, mint a *Friedel-Crafts* alkilálási reakció sebessége, másrészt a D-gyűrű szubsztituáltsága nem befolyásolja az alkilálási és dimerizációs folyamatot. Ezt az is alátámasztotta, hogy a négy 16-azidometil,17-acetoxi-származék (**13b-16b**), illetve a 3-metoxi-öszttra-1,3,5(10)-trién-17-on (**45**) és a 3-metoxi-öszttra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (**46**) azonos sebességgel eredményezte a 2,2'-helyzetben benzilidén egységen keresztül kapcsolódó bisz-szteroidokat (**41-44**, illetve **47**, **48**).

A 17 β ,16 β -epoximetilén-3-metoxi-öszttra-1,3,5(10)-trién (**5**) karbonil vegyületekkel, így acetaldehiddel és acetonnal, *Lewis* és *Brønsted* savak hatására készségesen vesz részt gyűrűbővülési reakciókban. Az egyszerű oxetánokkal szemben az átalakulást nem kísérte

polimerizációs folyamat. Az acetaldehiddel végzett gyűrűbővülés során egy új kiralitáscentrum kialakulása folytán két epimer (53, 54) keletkezését tapasztaltuk. Ezek egymástól elválaszthatók voltak, szerkezetük spektroszkópai módszerekkel egzakt módon bizonyítható volt. Azt tapasztaltuk, hogy a savkatalizált reakcióban mindig egy meghatározott izomerarány (S:R = 2,6) volt megfigyelhető. Az egyes szteroid-dioxán epimerekből kiindulva, savas körülmények között ugyancsak azonos mértékű egyensúly állt be. Az egyensúly kialakulása oldószerfüggőnek és hőmérsékletfüggőnek bizonyult.

A 16-hidroximetil-3-metoxi-ösztro-1,3,5(10)-trién-17-ol *cisz* izomereiből (1a, 4a) átacetálozási reakcióval, acetaldehid-dietilacetállal, melléktermékek keletkezése nélkül tudtuk előállítani a D-gyűrűhöz kondenzált 1,3-dioxán epimereket (53, 54, illetve 55, 56). A 16 β ,17 β -1,3-diol (1a) gyűrűzárási reakcióját kiterjesztettük az aromás és szubsztituált aromás acetálokra is. Minden esetben két új epimer 1,3 dioxán-származékot (57a-d, 58a-d) kaptunk, amelyek egymástól kromatográfiásan különíthetők voltak.

A szteránváz D-gyűrűjéhez *transz*-helyzetben kapcsolódó dioxánok szintézisét is megkíséreltük. Azt tapasztaltuk, hogy az alkalmazott átacetálozási reakcióval a 16 α ,17 β -gyűrűanellációjú dioxán egyik epimer (59) módosulata képződött viszonylag alacsony nyeredékkal, a folyamatot *Wagner-Meerwein* átrendeződött termék (21) keletkezése kísérte. A másik *transz*-16 β ,17 α -izomer (3a) a dioxánkepzési reakcióban nem vett részt.

6. SUMMARY

The diastereomeric 16-hydroxymethyl-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-17-ol tosylates (**1b-4b**) were converted stereoselectively to useful synthon equivalents. The *cis* isomers (**1b**, **4b**) resulted in oxetanes condensed to ring D of the estrane skeleton (**5**, **7**), while the *trans* isomers (**2b**, **3b**) underwent fragmentation (**6**) under the same conditions. The transformations of the steroidal oxetane synthons are discussed in this thesis.

The reactions of 17 β ,16 β -epoxymethylene-3-methoxyestra-1,3,5(10)-triene (**5**) with nitriles were presumed to lead to steroid derivatives bearing 1,3-acylamino alcohol moieties. However, the aliphatic nitriles resulted in ring-expanded products, the BF₃ complexes of the dihydrooxazines condensed to the estrane skeleton (e.g. **11**·BF₃). Under basic conditions, the dihydrooxazine rings opened and the corresponding 16 β -acetaminomethyl-17 β -hydroxy-steroids (**8**) were formed. Under acidic conditions, the dihydrooxazine rings also opened, but the corresponding 16 β -aminomethyl-17 β -acetylsteroids (**12**) were the end-products. In contrast with the aliphatic nitriles, the aromatic nitriles resulted in dihydrooxazine derivatives (**20a-g**), which were remarkably stable against hydrolysis. The heterocyclic ring was not opened under either basic or acidic conditions. A significant substituent effect was observed in the reactions of the steroidal oxetane with substituted aromatic nitriles. In the case of electron-withdrawing substituents, the steroidal dihydrooxazine derivatives were produced in very low yields, while the oxetane gave the corresponding dihydrooxazine compounds in high yields with nitriles bearing electron-donating substituents.

The transformations of epimeric 17 α ,16 α -epoxymethylene-3-methoxyestra-1,3,5(10)-triene (**7**) in the *Ritter* reaction differed because the carbocation formed during the oxetane ring opening was stabilized by a *Wagner-Meerwein* rearrangement. Thus, only 16 α -hydroxymethyl-3-methoxy-17 β -methyl-18-norestra-1,3,5(10),13(14)-tetraene (**21**) was formed, without any ring-expanded products.

The 5',6'-dihydro-4'*H*-1',3'-oxazine compounds condensed to ring D of the estrane skeleton (**20a-o**) could also be prepared in the *Schmidt* reactions of the 16 β -azidomethyl-17 β -hydroxyestrane derivative (**13a**) with aliphatic, aromatic or substituted aromatic aldehydes. Here, intramolecular attack of the azide on the carbocation formed from the hemiketal of the

aldehyde and the steroidal azido alcohol furnished the dihydrooxazine ring. Accordingly, in the reactions of the azido alcohol with the substituted aromatic aldehydes, the substituent effect was the reverse of that in the *Ritter* reaction. In this case, aromatic aldehydes substituted with electron-withdrawing groups gave the steroidal dihydrooxazines in high yields.

The ring-closure reactions of the other *cis* diastereomer, 16 α -azidomethyl-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-17 α -ol (16a), were also achieved under the conditions of the *Schmidt* reaction. Besides the steroidal 2'-substituted-5',6'-dihydro-4'*H*-1',3'-oxazines (22), the constitutional isomeric steroidal 2'-substituted-5',6'-dihydro-2'*H*-1',3'-oxazines (23) were formed in a stereoselective manner.

The *trans* diastereomers of the 16-azidomethyl-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-17-ol (14a, 15a) also were reacted with aliphatic, aromatic and substituted aromatic aldehydes in the presence of BF₃·OEt₂. In the case of the 16 β ,17 α isomer (15a), symmetrical dimeric compounds (25-28) were formed as a result of a *Friedel-Crafts* alkylation under mild conditions, whereas the *Schmidt* ring-closure reaction failed. In contrast, the 16 α -azidomethyl-17 β -hydroxyl compound (14a) resulted in ring-closed products too. Thus, three types of dimeric steroids were isolated: a symmetrical dimer (29, 32) with the two unchanged 1,3-azido alcohol moieties on ring D; another symmetrical dimer (31, 34, 36) bearing 5'',6''-dihydro-4''*H*-1'',3''-oxazines on ring D of both monomers; and an asymmetrical dimer (30, 33) which was a hybrid of the previous two, bearing a heterocycle and a 1,3-azido alcohol moiety. Because of stereochemical reasons, the behaviour of the steroidal *trans* 1,3-azido alcohol derivatives differed in the *Schmidt* reaction of the functionality of ring D.

The *cis* diastereomers of the 16-azidomethyl-17-hydroxyestrans (13a, 16a) could also be alkylated on ring A and subsequently dimerized through ring A. To confirm this, dimers (39, 40) of the 16 β ,17 β - (20g) and 16 α ,17 α -dihydrooxazines (22a) were prepared. We concluded that the rate of the *Schmidt* ring-closure reaction was higher than that of *Friedel-Crafts* alkylation, and additionally that the substituents on ring D did not influence the alkylation and the dimerization processes. This latter conclusion was further evidenced by the observation that the four 16-azidomethyl-17-acetoxy derivatives (13b-16b), the 3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-17-on (45) and the 3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol (46) formed the corresponding bis-steroids (41-44, 47, 48, respectively) anchored in the 2,2' positions by a benzylidene group with the same velocity.

17 β ,16 β -Epoxyethylene-3-methoxyestra-1,3,5(10)-triene (**5**) readily reacted with carbonyl compounds (both acetaldehyde and acetone) in the presence of *Lewis* and *Brønsted* acids. In contrast with the simple oxetanes, the steroidal oxetanes did not undergo polymerization under acidic conditions, but ring-expanded products were formed. With acetaldehyde, a new chirality center was formed in the dioxane ring. The resulting diastereomeric compounds (**53**, **54**) could be separated, and their structures were proved by spectroscopic methods. The isomeric ratio of the diastereomers was the same both in the preparative reactions and in the acid catalyzed isomerization reactions started from either diastereomer. The equilibrium was dependent on the solvent and temperature.

The epimeric 1,3-dioxanes condensed to estronic ring D (**53**, **54**, **55**, **56**) were prepared from the *cis* 16-hydroxymethyl-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-17-ol isomers (**1a**, **4a**) without side-products in a transacetalization reaction with acetaldehyde diethyl acetal. The ring-expansion reaction of the 16 β ,17 β -anellated 1,3-diol (**1a**) was successfully extended to the aromatic and substituted aromatic acetals too. The resulting two epimeric 1,3-dioxane derivatives (**57a-d**, **58a-d**) could be separated by column chromatography.

Moreover, the synthesis of *trans* anellated dioxanes condensed to ring D of the estrane skeleton was partly achieved. In the transacetalization reaction of 16 α -hydroxymethyl-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol (**2a**), only one of the epimers of the 16 α ,17 β -anellated dioxanes (**59**) was formed, in low yield, together with a *Wagner-Meerwein* rearranged product (**21**). In contrast, the ring-closure failed in the case of the 16 β ,17 α -anellated *trans* 1,3-diol (**3a**).

7. IRODALOMJEGYZÉK

1. Mussig, C., Altmann, T. *Trends Endocrinol. Metab.* **2001**, *12*, 398.
2. Khripach, V., Zhabinskii, V., De Groot, A. *Ann. Bot.* **2000**, *86*, 441.
3. Yokota, T. *Trends Plant Sci.* **1997**, *2*, 137.
4. Riddiford, L. M. *Receptor* **1993**, *3*, 203.
5. Thummel, C. S. *Trends Genet.* **1996**, *12*, 306.
6. Riddiford, L. M., Cherbas, P., Truman, J. W. *Vitam. Horm.* **2000**, *60*, 1.
7. Riddiford, L. M. In *Comprehensive insect physiology, biochemistry and pharmacology* Kerkut, G. A., Gilbert, L. I. (Eds.) Hormone action at cellular level. Plenum: New York, **1985**, 37.
8. Hammond, G. L. *Trends Endocrin. Met.* **1995**, *6*, 298.
9. Wingard, L. B., Brody, T. M., Lerner, J., Schwarz, A. In *Human pharmacology: molecular-to-clinical* Kist, K. (Ed.) Hormone receptors and signaling mechanisms. Mosby-Year Book, Inc.: USA, **1991**, 473.
10. Compagnone, N. A., Mellon, S. H. *Front. Neuroendocrinology* **2000**, *21*, 1.
11. Mellon, S. H., Griffin, L. D., Compagnone, N. A. *Brain Res. Rev.* **2001**, *37*, 3.
12. Mellon, S. H., Griffin, L. D. *Trends Endocrin. Met.* **2002**, *13*, 35.
13. Gee, K. W., McCauley, L. D., Lan, N. C. *Crit. Rev. Neurobiol.* **1995**, *9*, 207.
14. Lambert, J. J., Belelli, D., Hill-Venning, C., Peters, J. A. *Trends Pharmacol. Sci.* **1995**, *16*, 295.
15. Gasior, M., Carter, R. B., Witkin, J. M. *Trends Pharmacol. Sci.* **1999**, *20*, 107.
16. Green, S., Walter, P., Kumar, V., Krust, A., Bornert, J. M., Argos, P., Chambon, P. *Nature* **1986**, *320*, 134.
17. Greene, G. L., Gilna, P., Waterfield, M., Baker, A., Hort, Y., Shine, J. *Science* **1986**, *231*, 1150.
18. Mosselman, S., Polman, J., Dijkema, R. *FEBS Lett.* **1996**, *392*, 49.
19. Nilsson, S., Kuiper, G., Gustafsson, J. A. *Trends in Endocrinology and Metabolism* **1998**, *9*, 387.
20. Brewster, M. E., Bartruff, M. S., Anderson, W. R., Druzgala, P. J., Bodor, N., Pop, E. J. *Med. Chem.* **1994**, *37*, 4237.

21. Eriguchi, A., Takegoshi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 428.
22. Carter, C. A., Forney, R. W., Gray, E. A., Gehring, A. M., Schneider, T. L., Young, D. B., Lovett, C. M., Scott, L., Messer, A. C., Richardson, D. P. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13557.
23. Krenn, L., Kopp, B. *Phytochemistry* **1998**, *48*, 1.
24. Sahu, N. P., Achari, B. *Curr. Org. Chem.* **2001**, *5*, 315.
25. Coelho, R. M., De Souza, M. C., Sarragiotto, M. H. *Phytochemistry* **1998**, *49*, 893.
26. Weissenberg, M. *Phytochemistry* **2001**, *58*, 501.
27. Kulkova, V. V., Shakirov, R., Dyakonov, A. L. *Chem. Nat. Compd.* **1999**, *35*, 107.
28. Kumar, A., Ali, M. *Fitoterapia* **2000**, *71*, 101.
29. Kuroda, M., Mimaki, Y., Sashida, Y., Hirano, T., Oka, K., Dobashi, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 1257.
30. Mimaki, Y., Kuroda, M., Sashida, Y., Hirano, T., Oka, K., Dobashi, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1245.
31. Fujita, M., Nakao, Y., Matsunaga, S., Seiki, M., Itoh, Y., van Soest, R. W. M., Heubes, M., Faulkner, D. J., Fusetani, N. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3885.
32. Isman, M. B., Rodriguez, E. *Phytochemistry* **1983**, *22*, 2709.
33. Kuroda, M., Mimaki, Y., Sashida, Y., Yamori, T., Tsuruo, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 251.
34. Banskota, A. H., Tezuka, Y., Phung, L. K., Tran, K. Q., Saiki, I., Miwa, Y., Taga, T., Kadota, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 3519.
35. Nathansohn, G., Pasqualucci, C. R., Radaelli, P., Schiatti, P., Selva, D., Winters, G. *Steroids* **1969**, *13*, 365.
36. US Patent, **1976**, 3 966 926, CA 85, 83244.
37. Sangare, M., Khuong Huu Laine, F., Herlem, D., Milliet, A., Septe, B., Berenger, G., Lukacs, G. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 1791.
38. Nakano, T., Terao, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans., 1* **1965**, 4537.
39. Laitonjam, W. S., Raikumar, T. S., Chingakham, B. S. *Steroids* **2002**, *67*, 203.
40. Gupta, R., Pathak, D., Jindal, D. P. *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34*, 659.
41. Hylemon, P. B., Fricke, R. J., Mosbach, E. H. *Steroids* **1982**, *40*, 347.
42. Hylemon, P. B., Fricke, R. J., Kubasa, W. M., Cohen, B. I., Mosbach, E. H. **1983**, *41*, 105.
43. Cohen, B. I., May, P. S., McSherry, C. K., Mosbach, E. H. **1982**, *40*, 701.

44. Braughler, J. M., Pregenzer, J. F., Chase, R. L., Duncan, L. A., Jacobsen, E. J., McCall, J. M. *J. Biol. Chem.* **1987**, 262, 10438.
45. McCall, J. M., Braughler, J. M., Hall, E. D. *Acta Anaesthesiol. Belg.* **1987**, 38, 417.
46. Jacobsen, E. J., VanDoornik, F. J., Ayer, D. E., Belonga, K. L., Braughler, J. M., Hall, E. D., Houser, D. J. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 4464.
47. Braughler, J. M., Hall, E. D., Jacobsen, E. J., McCall, J. M., Means, E. D. *Drugs Future* **1989**, 14, 143.
48. Braughler, J. M., Chase, R. L., Neff, G. L., Yonkers, P. A., Day, J. S., Hall, E. D., Sethy, V. H., Lahti, R. A. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1988**, 244, 423.
49. Cox, J. W., Pullen, R. H. *J. Chromatogr.* **1988**, 424, 285.
50. Potter, G. A., Barrie, S. E., Jarman, M., Rowlands, M. G. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 2463.
51. Jarman, M., Barrie, S. E., Llera, J. M. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 5375.
52. Njar, V. C. O., Klus, G. T., Brodie, A. M. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 2777.
53. Njar, V. C., Kato, K., Nnane, I. P., Grigoryev, D. N., Long, B. J., Brodie, A. M. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 902.
54. Zeelen, F. In *Cytotoxic agents in hormone responsive tumors* Raus, J., Martins, H., LeClerq, G. (Eds.) Structure-activity relationships of steroid estrogens. Academic Press: New York, **1980**, 39.
55. Jensen, E. V., DeSombre, E. R. *Science* **1973**, 182, 126.
56. O'Malley, B. W., Means, A. R. *Science* **1974**, 183, 610.
57. Bucourt, R., Vignau, M., Torelli, V. *J. Biol. Chem.* **1978**, 253, 8221.
58. Mühlenbruch, B., Kirmeier, F., Roth, H. J. *Arch. Pharm.* **1986**, 319, 177.
59. Belanger, A., Philibert, D., Teutsch, G. *Steroids* **1981**, 37, 361.
60. Reiner, G. C., Katzenellenbogen, B. S., Bindal, R. D., Katzenellenbogen, J. A. *Cancer Res.* **1984**, 44, 2302.
61. Fevig, T. L., Mao, M. K., Katzenellenbogen, J. A. *Steroids* **1988**, 51, 471.
62. Omar, A. M., Aboulwafa, O. M. *J. Heterocyclic Chem.* **1984**, 21, 1419.
63. Boivin, R. P., Luu-The, V., Lachance, R., Labrie, F., Poirier, D. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 4465.
64. Omar, A. M., Ahmed, I. C., Aboulwafa, O. M., Hassan, A. M., Ismail, K. A., El-Din, M. M., Mansour, N. A. *Eur. J. Med. Chem.* **1994**, 29, 25.
65. Omar, A. M., Aboulwafa, O. M., Labouta, I. M., El-Tombary, A. A., El-Mallah, A. I. *Alex. J. Pharm. Sci.* **1996**, 10, 19.

66. Ismail, K. A., El-Tombary, A. A., Omar, A. M., Aboulwafa, O. M., Madi, N. I. *Eur. J. Med. Chem.* **1995**, *30*, 423.
67. Ibrahim, E. A., Omar, A. M., Habib, N. S., Aboulwafa, O. M., Bourdais, J. J. *Heterocyclic Chem.* **1982**, *19*, 761.
68. Omar, A. M., Aboulwafa, O. M. *J. Pharm. Sci.* **1982**, *71*, 983.
69. Brown, D. W., Mahon, M. F., Ninan, A., Sainsbury, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2329.
70. Gupta, A. K., Yadav, K. M., Patro, B., Ila, H., Junjappa, H. *Synthesis* **1995**, 841.
71. Schneider, Gy., Vincze, I., Vass, A. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1979**, *99*, 51.
72. Schneider, Gy., Vincze, I., Vass, A., Hackler, L., Dombi, Gy. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1982**, *109*, 71.
73. Schneider, Gy., Vass, A., Vincze, I., Sohár, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 267.
74. Schneider, Gy., Hackler, L., Sohár, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 679.
75. Schneider, Gy., Weisz-Vincze, I. *Chem. Commun.* **1968**, 1030.
76. Schneider, Gy., Vincze, I., Hackler, L., Szabó, J. A., Dombi, Gy. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1982**, *110*, 429.
77. Schneider, Gy., Bottka, S., Hackler, L., Wölfling, J., Sohár, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 263.
78. Grob, C. A., Schiess, P. W. *Angew. Chem.* **1967**, *79*, 1.
79. Noltemeyer, M., Tietze, L. F., Wölfling, J., Schneider, Gy. *Acta Crystallogr. C* **1994**, *50*, 726.
80. Noltemeyer, M., Tietze, L. F., Wölfling, J., Frank, É., Schneider, Gy. *Acta Crystallogr. C* **1996**, *52*, 2258.
81. Wölfling, J., Frank, É., Schneider, Gy., Bes, M. T., Tietze, L. F. *Synlett* **1998**, 1205.
82. Bes, M. T., Wölfling, J., Usón, I., Pelikán, Sz., Tietze, L. F., Frank, É., Schneider, Gy. *Acta Crystallogr. C* **1998**, *54*, 1341.
83. Wölfling, J., Frank, É., Schneider, Gy., Tietze, L. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 200.
84. Tietze, L. F., Schneider, Gy., Wölfling, J., Nöbel, T., Wulff, C., Schubert, I., Rübeling, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2469.
85. Bartók, M. *The chemistry of hydroxyl, ether and peroxide groups*. Patai, S. (Ed.) Wiley: Chichester, **1993**, 843.
86. Ritter, J. J., Minieri, P. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 4045.

87. Ritter, J. J., Kalish, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 4048.
88. Krimen, L. I., Kota, D. J. *Org. React.* **1969**, 17, 213.
89. *Houben-Weil, A.S. Methoden der Organische Chemie.* Müller, E. (Ed.) Thieme Verlag: Stuttgart, **1958**, 561.
90. Julia, S., Bourgery, G. *C. R. Acad. Sci. C* **1967**, 264, 333.
91. Julia, S., Bourgery, G., Frankel, J. J. *C. R. Acad. Sci. C* **1968**, 267, 1861.
92. Bourgery, G., Frankel, J. J., Julia, S., Ryan, R. J. *Tetrahedron* **1972**, 28, 1377.
93. Ducker, J. W., Lazer, S. C. *Aust. J. Chem.* **1970**, 23, 2535.
94. Ryan, R. J., Julia, S. *Tetrahedron* **1973**, 29, 3649.
95. Narayanan, C. R., Kulkarni, A. K., Landage, A. B., Wadia, M. S. *J. Indian Chem. Soc.* **1974**, 12, 992.
96. Narayanan, C. R., Kulkarni, A. K., Landage, A. B., Wadia, M. S. *Synthesis* **1977**, 35.
97. Teutsch, G., Shapiro, E. L., Herzog, H. L. *J. Med. Chem.* **1970**, 13, 750.
98. Teulon, J., Thang, T. T., Winternitz, F. *C. R. Acad. Sci. C* **1971**, 272, 1254.
99. US Patent, **1974**, 3796701, CA 80, 133700b.
100. Schneider, Gy., Schönecker, B. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1977**, 95, 321.
101. Schubert, G., Schneider, Gy., Schade, W., Dombi, Gy. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1982**, 111, 173.
102. Schneider, Gy., Hackler, L., Sohár, P. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 341.
103. Schneider, Gy., Hackler, L., Sohár, P. *Tetrahedron* **1985**, 16, 3377.
104. Bartók, M., Láng, K. L. *The chemistry of functional groups.* Patai, S. (Ed.) Wiley: Chichester, **1980**, 609.
105. Searles, S., Butler, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 56.
106. Searles, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 2313.
107. Searles, S., Kenneth, A., Block, P., Block, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 952.
108. Searles, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 124.
109. Searles, S., Kenneth, A., Lutz, A., Lutz, E. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 948.
110. Crotti, P., Favero, L., Macchia, F., Pineschi, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7089.
111. Xiaming, H., Kellogg, M. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 1399.
112. Dittus, G. *Methoden der Organischen Chemie.* Thieme Verlag: Stuttgart, **1965**, 493.
113. Willfang, G. *Chem. Ber.* **1937**, 70, 2167.
114. Willfang, G. *Chem. Ber.* **1941**, 74, 145.

115. Dreyfuss, P. M., Dreyfuss, P. *Encyclopedia of Polymer Science and Engineering*. Wiley: New York, **1987**, 653.
116. Ogawa, H., Hosomi, T., Kosaka, T., Kanoh, S., Ueyama, A., Motoi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 175.
117. Motoi, M., Sekizawa, S., Asakura, K., Kanoh, S. *Polym. J.* **1993**, *25*, 1283.
118. Rose, J. B. *J. Chem. Soc.* **1956**, 542.
119. Coxon, M. J., Hartshorn, P. M., Swallow, H. W. *Aust. J. Chem.* **1973**, *26*, 2521.
120. Coxon, M. J., Hartshorn, P. M., Swallow, H. W. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1142.
121. Bardili, B., Marschall-Weyerstahl, H., Weyerstahl, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 275.
122. Corey, J. E., Raju, N. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5571.
123. Saksena, K. A., Ganguly, K. A., Girijavallabhan, M. V., Pike, E. R., Chen, T. Y., Puar, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7721.
124. Bats, P. J., Moulines, J. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 2249.
125. Pell, S. A., Pilcher, G. *Trans. Faraday Soc.* **1965**, *61*, 71.
126. Itoh, A., Hirose, Y., Kashiwagi, H., Masaki, Y. *Heterocycles* **1994**, *38*, 2165.
127. Ito, K., Katsuki, T. *Chem. Lett.* **1994**, 1857.
128. Ito, K., Yoshitake, M., Katsuki, T. *Chem. Lett.* **1995**, 1027.
129. Ito, K., Yoshitake, M., Katsuki, T. *Heterocycles* **1996**, *42*, 305.
130. Ducray, P., Lamotte, H., Rousseau, B. *Synthesis* **1997**, 404.
131. Nishimura, T., Kanoh, S., Senda, H., Tanaka, T., Ando, K., Ogawa, H., Motoi, M. *Chem. Commun.* **1998**, 43.
132. Li, Y. X., Dias, J. R. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 283.
133. Banerji, J., Chatterjee, A. *Indian J. Chem.* **1973**, *11*, 1056.
134. Pettit, G. R., Inoue, M., Kamano, Y., Herald, D. L., Arm, C., Dufresne, C., Christie, N. D., Schmidt, J. M., Doubnek, D. L., Krupa, T. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2006.
135. Pettit, G. R., Xu, J. P., Schmidt, J. M. *Bioorg. Med. Chem.* **1995**, *5*, 2027.
136. Ganesan, A. *Studies in natural product chemistry*. Atta-ur-Rahman, E. (Ed.) Elsevier: Amsterdam, **1996**,
137. Fukuzawa, S., Matsunaga, S., Fusetani, N. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6707.
138. Fukuzawa, S., Matsunaga, S., Fusetani, N. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4484.
139. Heathcock, C. H., Smith, S. C. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6828.
140. Ganesan, A. *Stud. Nat. Prod. Chem.* **1996**, *18*, 875.

141. Kobayashi, M., Kawazoe, K., Katori, T., Kitagawa, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 1773.
142. Inouye, Y., Sugo, Y., Kusumi, T., Fusetani, N. *Chem. Lett.* **1994**, 419.
143. Sugo, Y., Inouye, Y., Nakayama, N. *Steroids* **1995**, *60*, 738.
144. D'Auria, M. V., Giannini, C., Zampella, A., Minale, L., Debitus, C., Roussakis, C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7382.
145. Zampella, A., Giannini, C., Debitus, C., Roussakis, C., D'Auria, M. V. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 949.
146. Giannini, C., Zampella, A., Debitus, C., Menou, J. L., Roussakis, C., D'Auria, M. V. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13749.
147. Windaus, A. *Chem. Ber.* **1906**, *39*, 518.
148. Butenandt, A., Poschmann, L. *Chem. Ber.* **1940**, *73*, 2586.
149. Squire, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2586.
150. Lund, H. *Acta Chem. Scand.* **1957**, *11*, 283.
151. Bandon, P., Cornforth, J. W., Jaeger, R. H. *J. Chem. Soc.* **1958**, 863.
152. Templeton, J. F., Majgier-Baranowska, H., Marat, K. *Steroids* **2000**, *65*, 219.
153. Fieser, L. F., Fieser, M. F. *Steroids*. Reinhold Publishing Corporation: New York, **1959**, 163.
154. Martin, D. F., Hartney, T. C. *J. Chem. Educ.* **1978**, *53*, 239.
155. Enev, V., Ewers, C. L. J., Harre, M., Nickisch, K., Mohr, J. T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7092.
156. Enev, V., Harre, M., Nickisch, K., Schneider, M., Mohr, J. T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1767.
157. Neder, A., Uskert, A., Nagy, E., Méhesfelvi, Z., Uszmann, J. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1980**, *103*, 231.
158. Hoffmann, S., Kumpf, W. Z. *Chem.* **1986**, *8*, 293.
159. Zheng, H., Weng, G., Deng, L. *Acta Pharm. Sin.* **1987**, *22*, 637.
160. Révész, L., Blum, E., Manning, U., Demange, B. J., Widmer, A., Zuber, J. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2875.
161. Köhl, H., Taubert, H. D. *Steroids* **1976**, *28*, 89.
162. Cerny, I., Pouzar, V., Budesinsky, M., Drasar, P. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2000**, *65*, 1597.
163. Harmatha, J., Budesinsky, M., Vokac, K. *Steroids* **2002**, *67*, 127.

164. Iriarte, J., Ponce, H., Saldana, E., Crabbe, P. *Rev. Soc. Quim. Mex.* **1972**, 192.
165. Chi, D. Y., Wilson, S. R., Katzenellenbogen, J. A. *Steroids* **1995**, 60, 261.
166. Cushman, M., He, H. M., Katzenellenbogen, J. A., Varma, R. K., Hamel, E., Lin, C. M., Ram, S., Sachdeva, Y. P. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 2323.
167. Janout, V., Lanier, M., Regen, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1573.
168. Morzycki, J. W., Kalinowski, S., Lotowski, Z., Rabiczko, J. *Tetrahedron* **1997**, 53, 10579.
169. Cerny, I., Budesinsky, M., Pouzar, V., Drasar, P. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2001**, 66, 933.
170. Groves, J. T., Neumann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 2900.
171. Pritzkow, W. *Theoretische Gesichtspunkte in der Organischen Chemie*. Verlag: Dresden, **1963**,
172. Bes, M. T., Hajnal, A., Schneider, Gy., Noltemeyer, M., Wölfling, J. *Acta Crystallogr. C* **1998**, 54, 372.
173. Hewitt, M., Schneider, T. R., Szemerédi, Zs., Hajnal, A., Wölfling, J., Schneider, Gy. *Acta Crystallogr. C* **2000**, 56, e363-e364.
174. Hajnal, A., Wölfling, J., Schneider, Gy. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1998**, 63, 1613.
175. Boyer, J. H., Hamer, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 951.
176. Boyer, J. H., Canter, F. C., Hamer, J., Puteny, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 325.
177. Boyer, J. H., Morgan, L. R. *J. Org. Chem.* **1959**, 24, 561.
178. Aubé, J., Milligan, G. L., Mossman, C. J. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1635.
179. Aubé, J., Rafferty, P. S., Milligan, G. L. *Heterocycles* **1993**, 35, 1141.
180. Aubé, J., Milligan, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8965.
181. Pearson, W. H., Schkeryantz, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5291.
182. Pearson, W. H., Walavalkar, R., Schkeryantz, J. M., Fang, W. K., Blickendsdorf, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10183.
183. Pearson, W. H., Fang, W. K., Kampf, J. W. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2682.
184. Milligan, G. L., Mossman, C. J., Aubé, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10449.
185. Gracias, V., Milligan, G. L., Aubé, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 8047.
186. Badiang, J. G., Aubé, J. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2484.
187. Gadre, S. R., Suresh, C. H. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2625.

188. Chapman, N. B., Shorter, J. *Correlation analysis in chemistry*. Plenum Press: New York, 1978,
189. Hajnal, A., Wölfling, J., Schneider, Gy. *Synlett* **2002**, 7, 1077.
190. Olah, G. A., Rasul, G., York, C., Prakash, G. K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 11211.
191. Saito, S., Ohwada, T., Shudo, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 11081.
192. Hanessian, S., Mauduit, M., Demont, E., Talbot, C. *Tetrahedron* **2002**, 58, 1485.
193. Miyai, T., Onishi, Y., Baba, A. *Tetrahedron* **1999**, 55, 1017.
194. Schneider, Gy., Weisz-Vincze, I., Vass, A., Kovács, K. *Chem. Commun.* **1972**, 713.
195. Rauk, A., Hunt, R. I., Keay, A. B. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6808.
196. Rauk, A. *The orbital interaction theory of organic chemistry*. Wiley: New York, **1994**, 144.
197. Valters, E. R., Fülöp, F., Korbonits, D. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1995**, 64, 251.
198. Valters, E. R., Fülöp, F., Korbonits, D. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1996**, 66, 1.
199. Yuasa, H., Hashimoto, H., Abe, Y., Kajimoto, T., Wong, C. H. *Tetrahedron* **1999**, 55, 2193.
200. Altona, C., Romers, C., Havinga, E. *Tetrahedron Lett.* **1959**, 10, 16.
201. Clay, R. M., Kellie, G. M., Riddell, F. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 4623.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetet mondok Dr. Schneider Gyula egyetemi tanárnak a szakmai irányításáért, és a munkám során felmerülő elméleti és gyakorlati problémák megoldásához nyújtott segítségéért.

Köszönettel tartozom Dr. Wölfling János egyetemi docensnek sokoldalú, hasznos tanácsaiért, gyakorlati útmutatásaiért, különösen az NMR spektrumok kiértékeléséhez nyújtott segítségéért.

Köszönöm Dr. Rózsa-Tarjáni Máriának, Simon Istvánnak, Evanics Ferencnek és Dr. Forgó Péternek az NMR felvételek elkészítését.

Köszönettel tartozom Dr. Gerd Rembergnek, Udvarnoki Györgyinek és Dr. Mák Mariannának a tömegspektrometriai mérésekért, valamint Dr. Teresa Besnek, Dr. Mathias Noltemeyernek, Dr. Manuel Hewittnek és Dr. Thomas Schneidernek a röntgen szerkezetvizsgálatok elkészítéséért.

Technikai munkámban nyújtott segítségéért Forgó Irént és Gabnai Jánost illeti köszönet.

Köszönöm drága Szüleimnek a támogatást és az áldozatvállalást, melyet tanulmányaim során nyújtottak.

Végül köszönöm Férjemnek a szeretetét, türelmét, bátorítását, amelyek felbecsülhetetlen segítséget jelentettek számomra munkám során.